

Retrospektive Analyse der mikrobiologischen
Befunde bei Patienten mit chronischen Wunden
an der Klinik für Hautkrankheiten Jena
im Zeitraum 2010 - 2015

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Mathilda Sara Sobczak
geboren am 01.01.1992 in Northeim

Gutachter:

1. Frau PD Dr. Uta-Christina Hipler, Jena
2. Prof. Dr. Udo Markert, Jena
3. Prof. Dr. Uwe Wollina, Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.09.2017

Für Mruczuś

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Zusammenfassung	9
2 Einleitung	11
2.1 Definition von Wunde und Ulcus	12
2.2 Definition einer chronischen Wunde	12
2.3 Ätiologie chronischer Wunden	12
2.4 Wundarten	13
2.4.1 Ulcus cruris venosum	14
2.4.2 Ulcus cruris arteriosum	14
2.4.3 Diabetisches Fußsyndrom	14
2.5 Physiologische Wundheilung	15
2.5.1 Formen der Wundheilung	15
2.5.2 Phasen der Wundheilung	15
2.6 Gestörte Wundheilung	17
2.6.1 Gestörtes Mikromilieu	18
2.6.2 Begriffe der bakteriellen Besiedlung	18
2.6.3 Biofilme - ein Leben in der Gemeinschaft	20
2.6.4 Problemkeime auf chronischen Wunden	21
2.7 Mikrobiologische Diagnostik	22
2.8 Wundbeurteilung und -dokumentation	24
2.8.1 Wundgröße	25
2.8.2 Wundrand	25
2.8.3 Wundumgebung	25
2.8.4 Wundgrund und -belag	25
2.8.5 Wundexsudat	26

2.8.6 Wundgeruch (Fötor).....	26
2.8.7 Wundschmerz	26
3 Ziele der Arbeit.....	28
4 Methodik	29
4.1 Studiendesign.....	29
4.2 Patientenkollektiv	29
4.3 Durchführung der Wundabstrichentnahme und mikrobiologische Diagnostik	29
4.4 Datenerhebung.....	31
4.5 Definitionen der erfassten Parameter	31
4.5.1 Persönliche Angaben	31
4.5.2 Wundeigenschaften.....	31
4.5.3 Zusätzliche klinische Parameter	32
4.6 Datenauswertung	33
4.7 Statistische Tests	33
5 Ergebnisse	35
5.1 Ergebnisse im Gesamtkollektiv	35
5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung	35
5.1.2 Ätiologie der chronischen Wunden.....	36
5.1.3 Lokalisation	37
5.1.4 Wundgröße.....	38
5.1.5 Deskriptive Analyse der Wundeigenschaften.....	38
5.1.6 Bakteriellies Spektrum.....	42
5.2 Korrelation zwischen bakterieller Besiedlung und Wundmerkmalen	44
5.2.1 Bakterien und Wundgröße.....	45
5.2.2 Bakterien und Schmerz.....	46
5.2.3 Bakterien und Mazeration von Wundrand/Wundumgebung	47
5.2.4 Bakterien und Fötor	48
5.2.5 Bakterien und Rötung von Wundrand/Wundumgebung	48
5.2.6 Bakterien und Menge von Belag/Exsudat	49

5.2.7 Bakterien und Wundgrundfarbe (qualitative Analyse)	51
5.2.8 Bakteriensumme und Wundgrundfarbe.....	52
5.3 Demographische Analyse: bakterielle Besiedlung und Patientenalter.....	54
5.4 Bakterielle Besiedlung und Wundverlauf	55
6 Diskussion.....	58
6.1 Diskussion der Methode und limitierende Faktoren	59
6.1.1 Datenerhebung.....	59
6.1.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Auswahl der Wunden	60
6.1.3 Bakterielle Besiedlung	62
6.1.4 Mikrobiologische Diagnostik	64
6.1.5 Auswertung der Wundmerkmale mittels Datenbank und Wundfotographien	65
6.1.6 Statistische Auswertung und Auswahl der Keime	67
6.2 Diskussion der Ergebnisse.....	67
6.2.1 Bakterien und Wundmerkmale.....	67
6.2.2 Bakteriensumme und Wundgrundfarbe.....	71
6.2.3 Bakterielle Besiedlung und Patientenalter	72
6.2.4 Bakterielle Besiedlung und Wundverlauf	73
7 Schlussfolgerung.....	76
8 Literatur- und Quellenverzeichnis	78
9 Anhang.....	90
9.1 Tabellenverzeichnis.....	90
9.2 Abbildungsverzeichnis	91
9.3 Charakterisierung der Probanden und chronischen Wunden.....	92
9.4 Danksagung	104
9.5 Ehrenwörtliche Erklärung.....	105

Abkürzungsverzeichnis

Ø	kein(e)
AHL	N-Acyl-Homoserin-Lactone
FGF	Fibroblast growth factor
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
KGF	Keratinocyte growth factor
KI	Konfidenzintervall
MALDI-TOF	Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung - Time Of Flight
MMP	Matrixmetalloprotease
NRS	Numerische Rating-Skala
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBS	Phosphate buffered saline (phosphatgepufferte Salzlösung)
PDGF	Platelet derived growth factor
PG	Pyoderma gangraenosum
Prbd.-Nr.	Probandennummer
QS	Quorum Sensing
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SCV	Small colony variants
SD	Standardabweichung
TGF-β	Transforming growth factor
TIMP	Tissue inhibitor of MMP

Erklärung zur Schreibweise

Es wird darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum angewendet wurde (z. B. die Patienten, die Probanden, die Ärzte). Gemeint sind damit immer alle Geschlechter der genannten Gruppe.

1 Zusammenfassung

Chronische Wunden stellen weltweit ein zunehmendes Problem dar, das insbesondere die ältere Bevölkerungsschicht betrifft. Sie können mit schwerwiegendem Leidensdruck, Verlust des Arbeitsplatzes und reduzierter Lebensqualität der Patienten verbunden sein sowie hohe Kosten im Gesundheitssystem verursachen. Genaue Kenntnisse zu den beeinflussenden und ursächlichen Faktoren der verzögerten Wundheilung werden benötigt, um eine zielgerichtete und erfolgreiche Therapie chronischer Ulcera zu erreichen. In der aktuellen Forschung wird zunehmend über die mikrobiologische Diagnostik und den Einfluss der Keimbesiedlung auf chronische Wunden diskutiert. Ziel dieser Arbeit war eine Analyse der bereits im klinischen Alltag durchgeführten diagnostischen Methoden bei der Wundbeurteilung: die klinische Beschreibung des Ulcus und der mikrobiologische Wundabstrich.

Es erfolgte eine Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen bakterieller Besiedlung und klinischer Darbietung einer chronischen Wunde. Außerdem wurde ein Kollektiv von zehn Patienten, das im zeitlichen Verlauf mehrmals untersucht wurde, longitudinal hinsichtlich der Keimbesiedlung beurteilt, um eine mögliche bakterielle Persistenz zu ermitteln. Insgesamt wurden 107 Patienten mit chronischen Ulcera unterschiedlicher Ätiologien und Lokalisationen in die Analysen aufgenommen, die sich in den Jahren 2010 – 2015 in der Wundsprechstunde der Klinik für Hautkrankheiten in Jena vorstellten. Durch mehrmalige Untersuchung derselben Patienten ergaben sich insgesamt 284 Daten zu verschiedenen Wunden. Die Patientenakten mit dazugehörigen Wundfotographien und mikrobiologischen Befunden wurden retrospektiv ausgewertet und mithilfe der Statistik-Software SPSS 21 analysiert. Da es sich bei einem Teil der erhobenen Wunddaten um Mehrfachmessungen handelt, wurde als statistischer Test die verallgemeinerte Schätzungsgleichung verwendet.

Bei der statistischen Auswertung wurden ausschließlich die vier häufigsten Keime, die durch einen Wundabstrich im Sinne des Essener Kreisels detektiert wurden, einbezogen: *S. aureus* (51.4%), *P. aeruginosa* (35.2%), *P. mirabilis* (24.6%) und *E. coli* (10.9%). Es konnte hinsichtlich des angegebenen Wundschmerzes eine negative Korrelation mit *S. aureus* sowie eine positive Korrelation mit *E. coli* ermittelt werden. Ein schwacher positiver Zusammenhang wurde zwischen Wundgröße und *P. mirabilis* ermittelt. Im Falle eines auffälligen Geruchs waren chronische Ulcera signifikant häufiger mit *P. mirabilis* besiedelt. Eine positive Assoziation mit *P. aeruginosa* ergab sich mit den Wundcharakteristika Mazeration des Wundrandes, Rötung des Wundrandes sowie der Wundumgebung, erhöhte Exsudat- und Belagmenge. Außerdem ergab sich ein schwach negativer Zusammenhang mit *P. aeruginosa* und hohem Patientenalter. Keinerlei statistisch signifikante Effekte ergaben sich bei Betrachtung der verschiedenen

prozentual angegebenen Farbanteile des Wundgrunds in Zusammenhang mit der bakteriellen Besiedlung bzw. mit der Anzahl der Bakterienspezies pro Wunde.

Durch die tabellarische Darstellung der bakteriellen Befunde im zeitlichen Verlauf konnte eine Persistenz der vier untersuchten Bakterienspezies in chronischen Wunden veranschaulicht werden. Für dieses Phänomen gibt es bereits zahlreiche Hinweise und Bestätigungen in aktuellen Publikationen; zu den weiteren analysierten Wundmerkmalen (Wundgrund, Wundrand und -umgebung, Schmerz, Exsudat, Belag, Fötor) existiert hingegen bisher nur unzureichende Vergleichsliteratur. Insbesondere den Keimen *S. aureus* und *P. aeruginosa* wird jedoch ein bedeutsamer Einfluss auf die Wundgröße und Heilungstendenz zugeschrieben. Bekanntlich sind diese Keime durch Mechanismen wie die Ausbildung eines Biofilms und die Produktion diverser Virulenzfaktoren befähigt, die physiologischen Wundheilungsvorgänge zu stören, Resistenzen zu entwickeln und auf den Wunden über längere Zeiträume zu persistieren.

Die vorliegende Studie lässt die Vermutung zu, dass die bakterielle Besiedlung – in erster Linie der Keim *P. aeruginosa* – die Merkmale und optische Entwicklung einer chronischen Wunde maßgeblich beeinflusst. Unklar bleibt dabei die Rolle seltenerer Keime, besonderer Keimkonstellationen sowie die Bedeutung von Biofilmen. Kritisiert wird unter anderem in gegenwärtiger Literatur insbesondere die international uneinheitliche Abstrichentnahmetechnik und unzuverlässige Detektion von Bakterien durch übliche Methoden der Mikrobiologie, die zu den limitierenden Faktoren derartiger Studien zählen.

Die Ergebnisse repräsentieren neue und relevante Betrachtungen der klinischen Wundbeurteilung in Assoziation mit der mikrobiologischen Analyse des Keimspektrums chronischer Wunden. Die hierdurch gewonnenen Erkenntnisse sollen therapeutische Konsequenzen wie Konzepte zur gezielten Keimeliminierung sowie weitere Analysen der Bedeutung einer bakteriellen Besiedlung in chronischen Ulcera motivieren. In Zukunft sollte zur besseren Objektivier- und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse derartiger Studien eine Software zur Auswertung der Wundmerkmale genutzt werden. Ebenso sollen die bei der Datenerhebung gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit zum Anlass genommen werden, einen standardisierten Fragebogen in der Wundsprechstunde zu etablieren.

2 Einleitung

Allein in Deutschland leiden etwa 2,5 - 4 Millionen Menschen unter therapiebedürftigen chronischen Wundheilungsstörungen (Klein et al. 2013). Man geht davon aus, dass die Inzidenz im Zuge des demographischen Wandels weiterhin steigen wird. Besonders in älteren Bevölkerungsgruppen stellen Wundheilungsstörungen ein ernstzunehmendes Problem dar (Gould et al. 2015). Dies lässt sich insbesondere auf häufige altersassoziierte Grunderkrankungen wie venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus zurückführen. Außerdem nimmt die biologische Regenerationsfähigkeit mit dem Alter stetig ab und führt zu einem verzögerten Ablauf der Wundheilungsprozesse (Plewig und Braun-Falco 2012, Gould et al. 2015). Chronische Wunden sind oft schmerzhaft, beeinträchtigen die Aktivitäten des täglichen Lebens und können zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität (Herber et al. 2007, Renner et al. 2014) sowie zum Verlust des Arbeitsplatzes führen (Vileikyte 2001). Für das Gesundheitswesen stellen chronische Wunden eine erhebliche finanzielle Belastung dar, da häufige Arztbesuche, großer pflegerischer Aufwand, Verordnung von Verbänden, Wundsalben und Medikamenten sowie chirurgische Eingriffe in manchen Fällen erforderlich werden (Vuolo 2004, Goodridge et al. 2005). Aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung werden die Kosten für die Versorgung eines Patienten mit Ulcus cruris auf 8000 bis 10000 € geschätzt (Augustin et al. 2014). Auf Grund des demographischen Wandels ist bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Wunden mit einer dramatischen Zunahme der Behandlungskosten zu rechnen (Eming et al. 2015). Daher besteht die Notwendigkeit wirksame diagnostische und therapeutische Ansätze zur Behandlung von Ulcera zu entwickeln (Smola et al. 2001).

In diesem Zusammenhang wird die Rolle der bakteriellen Besiedlung zunehmend diskutiert. Nahezu jede sekundär heilende und chronische Wunde ist mit verschiedenen aeroben und anaeroben Mikroorganismen besiedelt (Bowler et al. 2001, Dissemond et al. 2014). Obwohl schon seit über 70 Jahren antimikrobielle Behandlungen zur Verfügung stehen, stellen bakterielle Infektionen weiterhin eine therapeutische und finanzielle Herausforderung dar (Tuchscherr et al. 2011).

Um den Heilungsprozess nachzuvollziehen, sind unter anderem Kenntnisse komplexer biochemischer Vorgänge bei der Wundheilung sowie Wissen über den Einfluss bakterieller Besiedlungen innerhalb der Wunde erforderlich. Diese Vorgänge sind Gegenstand aktueller Forschung, da sich daraus maßgebliche therapeutische Konsequenzen entwickeln. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Einfluss der Keimbefiedlung auf chronische Wunden untersucht.

2.1 Definition von Wunde und Ulcus

Eine Wunde wird definiert als Integritätsverlust der Haut und einer oder mehrerer darunter liegender Schichten (Bartwoski et al. 2012). Die Ursache einer Wundentstehung kann traumatisch, also chemisch, thermisch und mechanisch bedingt, oder aber ischämischer, immunologischer oder infektiöser Herkunft sein (Plewig und Braun-Falco 2012).

Als Ulcus (Geschwür) wird eine tiefe Wunde bezeichnet, die mindestens bis in die Dermis/Unterhaut reicht. Oberflächliche Wunden, die ausschließlich die Epidermis betreffen, werden als Erosion bezeichnet (Dissemond et al. 2016).

2.2 Definition einer chronischen Wunde

Zur Zeit besteht keine standardisierte, anerkannte Übereinstimmung über die Definition der chronischen Wunde. Bisher berufen sich die meisten aktuellen Klassifikationen auf die Wunddauer (Dissemond et al. 2014). Empfohlen wird laut aktueller S3-Leitlinien der AWMF folgende Definition: Eine Wunde wird dann als chronisch bezeichnet, wenn der Wundverschluss trotz adäquater Therapie innerhalb von 8 Wochen ausbleibt (Bartwoski et al. 2012). Eine weitere Definition empfiehlt der Expertenstandard des Deutschen Netzwerks für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP). Demnach wird eine Wunde dann als chronisch bezeichnet, wenn der Wundverschluss trotz fach- und sachgerechter Therapie innerhalb von 4-12 Wochen ausbleibt (Schmidt 2016). Da jedoch die Heilungsgeschwindigkeit von Faktoren wie der Wundätiologie und -entität abhängig ist, wird die zeitliche Definition häufig verlassen; stattdessen wird von einer chronischen Wunde gesprochen, wenn diese nicht den physiologischen Heilungsprozess in zeitlicher und geordneter Abfolge durchläuft (Gottrup et al. 2010, Heyer et al. 2016). Dazu gehören beispielsweise das diabetische Fußsyndrom, Ulcus cruris venosum und arteriosum sowie Wunden bei Dekubitus (Dissemond et al. 2016).

2.3 Ätiologie chronischer Wunden

Ältere Annahmen gingen davon aus, dass chronische Wunden gewissermaßen schlecht heilende Akutwunden seien, bei denen der Heilungsprozess auf einer früheren Stufe „stehengeblieben“ ist (Schultz et al. 2003). Chronische Wunden sind allerdings keineswegs falsch behandelte Akutwunden, sondern stellen eine eigene Entität dar, die eine besondere Diagnostik und individuelle Behandlungsmethoden benötigt (Möller et al. 2008).

Die Ursachen einer Wundheilungsstörung können vielfältig sein, sind jedoch meist Symptom chronischer Grunderkrankungen wie der chronischen venösen Insuffizienz, Mikro- und Makroangiopathien im Rahmen diabetischer Stoffwechselstörungen oder arterieller Ver-

schlussserkrankungen; ebenso können sie Resultat einer schlechten Durchblutung bei Immobilisation wie Dekubitus- und Druckulcera sein (Menke et al. 2007, Piatek et al. 2012).

Unterschieden werden systemische und lokale Faktoren, die Wundheilungsstörungen begünstigen. Zu den systemischen Faktoren gehören einerseits das zunehmende Alter, das mit einer abnehmenden biologischen Regenerationsfähigkeit der Haut verbunden ist (Plewig und Braun-Falco 2012). Zum anderen spielen Komorbiditäten wie Übergewicht, metabolisches Syndrom, arterielle Hypertension und Diabetes mellitus eine zunehmend wichtige Rolle (Jockenhöfer et al. 2014b). Weitere Einflussfaktoren auf die Heilungsvorgänge können auf Malnutrition, Flüssigkeitsmangel, maligne und hämatologische Grunderkrankungen zurückzuführen sein (Dissemond 2007). Darüber hinaus begünstigen Immunsuppression, Immundefizienz (HIV-Infektionen, angeborene Immundefekte), Nikotin- und Alkoholabusus eine gestörte Wundheilung (Heinlin et al. 2010).

Zu den lokalen Faktoren gehören unter anderem Austrocknung, Hitze, Kälte, Druck, Reibung und Manipulation; auch Fremdkörper oder bakterielle Infektionen können die Wundheilung verzögern (Dissemond 2007).

2.4 Wundarten

Es werden verschiedene Wundarten unterschieden:

- Ulcus cruris
- Diabetisches Fußsyndrom
- Dekubitus

(Schmidt 2016)

Mit einem Anteil von 57-80% gehört das Ulcus cruris zu den häufigsten chronischen Wunden (Körber et al. 2011, Heyer et al. 2016). Als Ulcus cruris wird ein Geschwür an den Unterschenkeln bezeichnet, es handelt sich also lediglich um eine Beschreibung eines Symptoms und keinesfalls um eine Diagnose (Dissemond 2007). Zu den häufigsten Ätiologien des Ulcus cruris gehören die venöse Abflussstörung, die arterielle Durchblutungsstörung und das gemischt arteriell-venöse Ulcus cruris. Weitere mögliche Ursachen sind exogene Faktoren (Trauma, Verbrennung, postoperative Wunden), Vaskulitiden und Dermatosen wie das Pyoderma gangraenosum und Kontaktekzeme (Körber et al. 2011). Auch auf dem Boden eines Tumors (meist epithelialer Hautkrebs wie Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom) kann ein Ulcus cruris entstehen (Alden et al. 2013, Wollina et al. 2013).

Im Folgenden soll auf die häufigsten Genesen chronischer Wunden eingegangen werden. Dazu gehören die venösen und arteriellen Ulcera cruris sowie das diabetische Fußsyndrom.

2.4.1 Ulcus cruris venosum

Je nach Publikation und Region wird der Anteil venös bedingter Ulcera auf 37-80% geschätzt (Bartwoski et al. 2012). Die chronisch venöse Insuffizienz entsteht als Folge einer peripheren Hypertension, die durch veränderte Venenklappen, thrombotisch bedingte Obstruktionen und Adipositas verursacht wird. Die Hypertension führt zu einer Gefäßdilatation bis in die Kapillaren, was zu einer Auflockerung im Endothel und damit zur Passage von Flüssigkeit, Blutkörperchen und Proteinen ins Interstitium führt. Es folgen lokale Entzündungen, Freisetzung freier Radikale und Aktivierung von Matrixmetalloproteasen. Dadurch werden die Fibroblasten zur Kollagensynthese stimuliert und setzen einen fibrotischen Umbau der Cutis in Gang. In diesen sklerosierten Geweben kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen mit zunehmender Hypoxie, die letztlich in einem venösen Ulcus resultieren. Diese Ulcera treten größtenteils im Abstromgebiet der V. saphena magna im Innenknöchelbereich auf, führen aber im fortgeschrittenen Stadium gelegentlich zu zirkulär umfassenden Gamaschenulcera. Der Wundgrund stellt sich überwiegend fibrinös belegt und nässend dar, das Schmerzempfinden kann gering bis schmerzhaft sein (Plewig und Braun-Falco 2012).

2.4.2 Ulcus cruris arteriosum

Das Ulcus cruris arteriosum wird durch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) verursacht. Dabei handelt es sich um eine Perfusionsstörung der Gefäße in der Becken-Bein-Region auf Grund von Stenosen. Die Prävalenz liegt in der Gesamtbevölkerung bei 3-10% (Bartwoski et al. 2012). Häufigste Ursache für die Gefäßverengung ist mit 95% die Arteriosklerose. Aus der Durchblutungsstörung resultiert eine Gewebeischämie. Es folgt ein Gewebeuntergang und die Entwicklung eines Ulcus arteriosum, das sich bevorzugt an den Akren bildet. Typische Merkmale sind ein blasser Wundgrund, Nekrosen und eine ausgeprägte Schmerzhaftigkeit (Plewig und Braun-Falco 2012).

2.4.3 Diabetisches Fußsyndrom

Eine schwerwiegende und häufige Komplikation des Diabetes mellitus ist das diabetische Fußsyndrom. Die Prävalenz des Diabetes in der Gesamtbevölkerung liegt bei 2 - 10% (Morbach et al. 2004). Man unterscheidet zwei Hauptmanifestationen: das vorwiegend neuropathisch bedingte Malum perforans und die vorwiegend angiopathisch bzw. infektiös bedingte diabetische Gangrän.

Dabei führt die motorische Neuropathie zu Veränderungen der Fußstatik (Pes equinovarus) und dadurch zur fehlerhaften Belastung. Die sensorische Neuropathie setzt das Schmerzempfinden herab, wodurch der chronische Druck durch die Stellungsanomalie nicht wahrgenommen wird. Auf diese Weise bilden sich Läsionen an den Druckstellen meist über den Metatarsalköpfchen II/III, unter denen oft tiefe Nekrosen und schließlich Ulcera entstehen. Außerdem nimmt die Schweißsekretion ab. Dadurch entsteht trockene Haut, die weniger belastbar und anfälliger für Rhagaden und Infektionen ist.

Die diabetische Angiopathie manifestiert sich als Mikroangiopathie (Wandverdickung der Kapillaren) oder Makroangiopathie (pAVK, besonders Aa. tibialis und fibularis), die zu plötzlich auftretenden ischämischen Nekrosen führen können. Die neuro- und die angiopathische Manifestation treten häufig in Kombination auf (Fritsch 2009, Bedürftig und Eder 2015).

2.5 Physiologische Wundheilung

2.5.1 Formen der Wundheilung

Je nach Ausmaß und Beschaffenheit des Defekts unterscheidet man klinisch die primäre und die sekundäre Wundheilung. Optimal ist die primäre Wundheilung, bei der die Wundränder glatt und eng aneinanderliegen und sich keine Fremdkörper oder Keime in der Wunde befinden (Ullrich et al. 2005). Hierbei kommt es zum Spontanverschluss und zur zügigen, komplikationslosen Wundheilung (Striebel 2014). Die physiologische Wundheilung benötigt meist nicht länger als 3 Wochen (Dissemond 2006).

Keimbesiedelte oder mit großen Substanzverlusten einhergehende Wunden heilen hingegen sekundär (Ullrich et al. 2005). Durch das Auseinanderklaffen der Wundränder ist die Bildung des Granulationsgewebes deutlich sichtbar, die Wunde heilt aus der Tiefe heraus. Die sekundäre Wundheilung kann mehrere Wochen andauern und chronifizieren (Zimmer 2006).

2.5.2 Phasen der Wundheilung

Um nachzuvollziehen, wo die Ursachen einer pathologischen Wundheilung liegen, ist zunächst das Verständnis der physiologischen Wundheilung essentiell. Dieser komplexe Vorgang erfordert eine zeitlich und räumlich subtil koordinierte Wechselwirkung zwischen Zellen, Wachstumsfaktoren, extrazellulären Matrixproteinen und physiologischen Botenstoffen (Greaves et al. 2013, Willenborg und Eming 2014). In neuerer Literatur unterteilt man den Prozess der Wundheilung in drei sich überlappende und gegenseitig beeinflussende Phasen (Mutschler 2012, Haertel et al. 2014):

1. Hämostase und Entzündung
2. Proliferation (Neoangiogenese, Matrixsynthese und Reepithelisierung)
3. Remodellierung

Abhängig von der Wundheilungsphase werden außerdem verschiedene, für das Stadium charakteristische Zelltypen an den Ort des Wundgeschehens rekrutiert.

Hämostase und Entzündung: Zunächst führt eine Verletzung unmittelbar zu einer Vasokonstriktion und zur Aktivierung der Blutgerinnung. Es bildet sich ein Thrombus, bestehend aus Kollagenfasern, Thrombozyten, Thrombin und Fibronektin. Beim Zerfall der Blutplättchen werden Zytokine, Matrixproteine und Wachstumsfaktoren wie PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor), IGF und TGF- β ausgeschüttet, die umliegende Immunzellen anlocken. Durch die reaktive Vasodilatation und Erhöhung der Kapillarpermeabilität wandern Monozyten und neutrophile Granulozyten in das Wundgebiet ein (Broughton 2nd et al. 2006). Ihre Aufgabe ist es, Bakterien, Detritus, Schmutzpartikel und Nekrosen zu eliminieren (Heinlin et al. 2010). Die neutrophilen Granulozyten sezernieren für diese Zwecke proteolytische Enzyme und phagozytieren anschließend Bakterien und Zelldetritus. Gleichzeitig aktivieren sie Monozyten, Fibroblasten und Keratinozyten durch die Ausschüttung von Zytokinen. Die aus den Monozyten differenzierten Makrophagen setzen Kollagenasen, Elastasen und Matrixmetalloproteasen frei und produzieren Nitritoxid und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) (Broughton 2nd et al. 2006). Als ROS bezeichnet man alle Sauerstoffverbindungen, die eine größere Reaktivität als molekularer Sauerstoff besitzen. Dazu zählen unter anderem das Superoxidanion ($O_2^{\bullet-}$), das Wasserstoffperoxid (H_2O_2), das Hydroxylradikal (OH^{\bullet}) oder das Stickstoffmonoxid (NO^{\bullet}) (Dissemond et al. 2002). Dabei spielen ROS eine entscheidende Rolle bei allen Phasen der Wundheilung: Sie regen die Angiogenese an, dienen als sekundäre Botenstoffe für diverse Zellen, die am Reparationsprozess beteiligt sind, greifen pathogene Fremdkörper direkt in der Wunde an und besitzen eine bakterio-statische Wirkung (Dunnill et al. 2015).

Proliferation: Nachdem das zelluläre Débridement weitgehend abgeschlossen ist, dominiert die proliferative Phase, geprägt von Gefäßneubildung, Fibroblasteneinwanderung und Ausbildung von Granulationsgewebe. Die Fibroblasten werden schon frühzeitig von Zytokinen wie PDGF und EGF von den Wundrändern rekrutiert, proliferieren und produzieren eine vorläufige extrazelluläre Matrix aus Kollagen, Fibronektin und Proteoglykanen. Später hinzukommende Myofibroblasten steuern die anschließende Wundkontraktion. Einwandernde Endothelzellen schaffen die notwendige kapillare Blutversorgung. Im Bereich der Wundränder kommt es insbesondere durch Wachstumsfaktoren wie TGF- β , TGF- α und KGF allmählich zur

Proliferation von Keratinozyten und dadurch zur Reepithelisierung (Broughton 2nd et al. 2006).

Remodellierung: Während dieser Phase wird die provisorische extrazelluläre Matrix durch verschiedene Enzyme, unter anderem den Matrixmetalloproteasen, restrukturiert und umgebaut. (Heinlin et al. 2010). Durch eine vermehrte Produktion von Kollagen, Faserverdickung und Quervernetzung wird eine stabile mechanische Belastbarkeit der Narbe hergestellt. Gleichzeitig verringern sich Zellzahl, Kapillardichte und Proteoglykangehalt der extrazellulären Matrix. Es resultiert eine Narbe (Broughton 2nd et al. 2006).

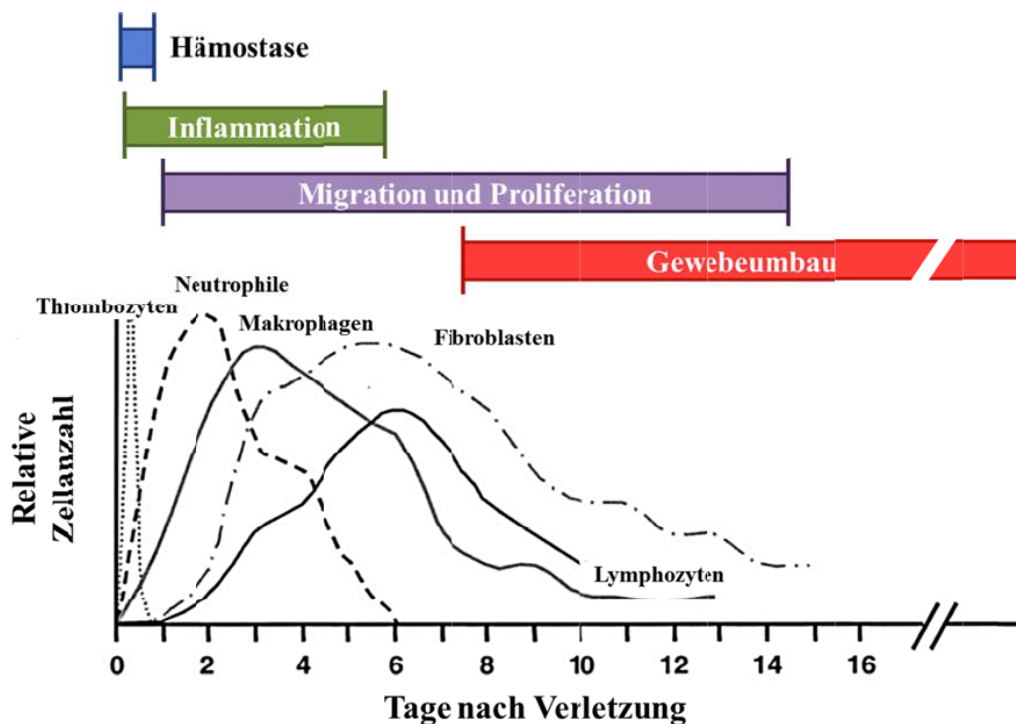


Abbildung 1 - Phasen der Wundheilung
(Park und Barbul 2004, Kahl 2014)

2.6 Gestörte Wundheilung

Charakteristisch für den physiologischen Prozess der Wundheilung ist ein kontrollierter Auf- und Abbau der verschiedenen Bestandteile einer Wunde, mit dem Ziel, die Integrität des Gewebes wiederherzustellen (Dissemond 2006). In chronischen Wunden ist das Verhältnis der anabolen und katabolen Prozesse zugunsten der katabolen Prozesse verschoben, wodurch eine perpetuierende Entzündungsreaktion resultiert (Scharffetter-Kochanek et al. 2003). Eine überhöhte inflammatorische Immunantwort ist kennzeichnend für chronische Wunden. Ihre Folgen nehmen nach derzeitigem Verständnis eine Schlüsselrolle in der Pathologie von Wundheilungsprozessen ein (Willenborg und Eming 2014, Haertel et al. 2014).

2.6.1 Gestörtes Mikromilieu

Ein essenzieller Stellenwert bei der Heilung wird der entstehenden Hypoxie im Wundmilieu zugeschrieben: Durch Vasokonstriktion und erhöhten Sauerstoffverbrauch durch den gesteigerten Zellmetabolismus entsteht ein hypoxisches Mikromilieu (Tandara und Mustoe 2004). Bei der akuten Wundheilung ist dieser Zustand zunächst erwünscht, da auf diese Weise die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und somit die bakterielle Bekämpfung und Angiogenese angetrieben wird (Cho et al. 2001). Während jedoch in regelrecht heilenden Wunden der Sauerstoffpartialdruck bei 20-50 mmHg liegt, liegt in chronischen Wunden nur noch ein Sauerstoffpartialdruck von 5-20 mmHg vor (Schreml et al. 2010). Ursächlich dafür ist unter anderem eine Persistenz der Inflammation mit fortwährender Aktivierung ROS-generierender Makrophagen und Neutrophiler (Herrick et al. 1997) sowie einer kontinuierlichen und massiven Infiltration durch Neutrophile (Diegelmann 2003). Die chronische Wunde befindet sich somit in einem Circulus vitiosus aus Inflammation und veränderter Epithelisierung (Herrick et al. 1997).

Die erhöhte Proteasenaktivität scheint ebenso eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der verzögerten Wundheilung einzunehmen. Im Sekret chronischer Wunden konnten erhöhte Aktivitäten verschiedener Proteasen nachgewiesen werden, insbesondere der Matrixmetalloproteasen (MMP-2, MMP-9, MMP-13) und Serinproteasen (neutrophile Elastase, Plasmin, Cathepsin, Plasminaktivatoren) (Eming et al. 2007, Wiegand et al. 2010). Möglicherweise sind auch von Bakterien freigesetzte Proteasen von pathogenetischer Relevanz. Die verstärkte Produktion proteolytischer Enzyme führt zum unkontrollierten Abbau von Zytokinen und Strukturproteinen (Eming et al. 2007), insbesondere aber auch zur Reduktion von Wachstumsfaktoren und Proteinaseinhibitoren (Yager et al. 1997).

Außerdem konnten in chronischen Wunden gegenüber akuten Wunden erhöhte Konzentrationen an IL-1 α und -1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α ermittelt werden (Wiegand et al. 2010, Whitney 2005). Insbesondere IL-1 β und TNF- α stimulieren die Sekretion von MMPs, gleichzeitig wird die Produktion der Proteaseinhibitoren (TIMPs) gehemmt (Mast und Schultz 1996).

2.6.2 Begriffe der bakteriellen Besiedlung

Nekrotisches Gewebe, Fremdkörper und ein niedriger Sauerstoffpartialdruck fördern unter anderem die Vermehrung pathogener Keime (Li et al. 2007, Grice et al. 2010). Die in diesem Zusammenhang entstandenen Begriffe "Kontamination", "Kolonisation", "kritische Kolonisation" und "Infektion" werden häufig in aktueller Literatur im Kontext mit chronischen Wunden erwähnt.

Nahezu jede chronische Wunde weist eine meist unproblematische Besiedlung mit Mikroorganismen auf, die als Kontamination oder Kolonisation bezeichnet wird (Dissemond 2007). Dabei bezeichnet der Begriff der Kontamination das Vorhandensein sich nicht replizierender Bakterien auf einer Wunde (O'Meara et al. 2014). Eine Kolonisation tritt auf, sobald die Bakterien der Wunde anhaften und sich vermehren, jedoch keine erkennbare Schädigung oder verzögerte Wundheilung verursachen. Meist handelt es sich dabei um Hautkommensalen wie *Staphylococcus epidermidis* und *Corynebacterium species* (Schultz et al. 2003).

Als kritisch kolonisiert werden Wunden bezeichnet, deren Bakterienlast bereits zu einer verzögerten Wundheilung führt (Browne et al. 2001), jedoch noch keine klinischen Anzeichen einer Wundinfektion sichtbar werden (Dissemond et al. 2011). Von einer kritischen Kolonisation wird erst ab einer bakteriellen Belastung von 10^5 Organismen/g Gewebe gesprochen (Siddiqui und Bernstein 2010). Die Bakterien setzen dabei Toxine, MMPs und andere proinflammatorische Zytokine frei, die die Wundheilung stören (Schultz et al. 2003, Dissemond et al. 2011).

Der Zustand der kritischen Kolonisation birgt die Gefahr des Übergangs in eine Infektion (Al Ghazal et al. 2014). Klinische Zeichen einer lokalen Infektion bei chronischen Wunden sind verzögerte Wundheilung, eine Rötung >2cm über den Wundrand hinaus, Schmerzen, Schwellung, erhöhte Temperatur, verstärkte Exsudation, Fötter sowie entfärbtes oder nekrotisches Granulationsgewebe (O'Meara et al. 2014, Dissemond et al. 2011). Als Risikofaktoren für eine Wundinfektion gelten unter anderem Defekte des Immunsystems bzw. immunsuppressive Therapie, Diabetes mellitus, hohes bzw. besonders junges Lebensalter, Malnutrition und Fremdkörper in der Wunde (Dissemond et al. 2011).

Eine nicht diagnostizierte bzw. nicht behandelte lokale Wundinfektion kann außerdem zu Haut- und Weichgewebsinfektionen wie Erysipelen, Phlegmonen, Abszessen oder nekrotisierenden Weichgewebsinfektionen führen (Dissemond 2014, Sunderkötter und Becker 2015). Auch ein Übergang in eine generalisierte Infektion bis hin zu einer Sepsis, die sich am Patienten durch systemische Zeichen wie Leukozytose, Anstieg des C-reaktiven Proteins und Fieber manifestiert, ist möglich. Die klassischen Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Erwärmung und Schmerz sind eher zur Identifikation von Infektionen akuter Wunden geeignet (Dissemond et al. 2009). Trotz meist hoher Keimzahl stellt die Erkennung einer infizierten chronischen Wunde hingegen eine Herausforderung dar und unterliegt der Beurteilung von Experten, da sich die Symptome einer Infektion chronischer Wunden oft viel subtiler zeigen als in akuten Wunden (Cutting und White 2005, Rondas et al. 2009).

2.6.3 Biofilme - ein Leben in der Gemeinschaft

Eine weitere Annahme besteht darin, dass ein geschwächtes Immunsystem die Bildung bakterieller Gemeinschaften in Wunden zulässt, die als Biofilm bezeichnet werden (James et al. 2008). Charakteristisch für Biofilme sind Mikrokolonien verschiedener Bakterien, die von einer Matrix aus extrazellulärer Polysaccharidsubstanz (EPS) umgeben sind, die den beherbergenden Bakterien eine protektive Umgebung bietet (De Beer et al. 1994, Lewandowski et al. 1994).

Innerhalb dieser Gemeinschaft kommunizieren die Bakterien über ein Pheromonsystem, das als Quorum Sensing (QS) bezeichnet wird: Durch kontinuierliche Sekretion von Molekülen aus der Gruppe der N-Acyl-Homoserin-Lactone (AHLs) wird die bakterielle Dichte kommuniziert (Latifi et al. 1996). Ab einer kritischen Konzentration von AHLs wird die Transkription spezifischer Gene induziert, die eine Koordination des bakteriellen Verhaltens innerhalb der Population ermöglicht. Beispielsweise induziert QS bei einigen Bakterienspezies die Ausschüttung abbauender extrazellulärer Enzyme und Zytokine (Davies 2003). Die Bezeichnung "Quorum Sensing" legt nahe, dass eine gewisse bakterielle Population benötigt wird, um die AHL-abhängigen Gene zu aktivieren (lat. "Quorum": beschlussfähige Anzahl von Mitgliedern einer Gruppe) (Fuqua et al. 1994).

Biofilme zeichnen sich durch eine Resistenz gegen die Immunabwehr, Antiseptika und Antibiotika aus (Stoodley et al. 2002). Verschiedene Faktoren werden dabei als Resistenzmechanismen vermutet: ein reduzierter bakterieller Metabolismus und vermindertes Wachstum; die schwierige Erreichbarkeit der im Biofilm tief liegenden Bakterien; eine adsorbierende oder abwehrende Wirkung der EPS-Matrix auf angreifende Wirkstoffe, die die Penetration antimikrobieller Wirkstoffe durch den Biofilm verhindert; die Expression spezifischer protektiver Faktoren (Davies 2003, Gilbert et al. 2002). In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass bakterielle Biofilmformationen eine leichte, aber permanent bestehende Entzündungsreaktion in der Wunde erzeugen und dadurch die Epithelisierung und Bildung von Granulationsgewebe verhindern (Pukstad et al. 2010, Gurjala et al. 2011).

Derartige bakterielle Gemeinschaften bilden sich nicht nur in chronischen Wunden aus, sondern sind auch zunehmend Folge bakterieller Infektionen, die mit Harnwegen, Ohr- und Nasenräumen, Zahnfleischerkrankungen, Dauerkathetern sowie der cystischen Fibrose assoziiert sind (Metcalf und Bowler 2015).

2.6.4 Problemkeime auf chronischen Wunden

Die mikrobielle Flora chronischer Wunden verändert sich mit der Zeit: In frühen, akuten Wunden dominieren Keime der Hautflora wie *S. aureus* und beta-hämolysierende Streptokokken, während nach einigen Wochen fakultativ anaerobe Keime wie *P. mirabilis*, *E. coli* und *Klebsiella spec.* hinzukommen. Im weiteren Verlauf chronischer Wunden können ebenso anaerobe Keime Teil der bakteriellen Besiedlung werden (Bowler et al. 2001). Hohe Bakterienspiegel tragen einerseits zur Aufrechterhaltung des proinflammatorischen Status bei (Leid et al. 2002), andererseits verstärken sie die vorzeitige Lyse der extrazellulären Matrix und verhindern so die Zellmigration (Bergmann und Hammerschmidt 2007).

In aktueller Literatur wird auf verschiedene häufig vorkommende und gegebenenfalls problematische Keime besonders aufmerksam gemacht. Dazu zählen insbesondere *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* (Renner et al. 2012).

S. aureus gilt als der häufigste Erreger von Hautinfektionen. Die grampositiven Haufenkokken produzieren eine Reihe von Toxinen (Zytolysine, Leukocidin, Exfoliatin A und B, Enterotoxin A-C) und Enzymen (Koagulase, Sphingomyelase, DNase, Penicillinase) (Fritsch 2009) und sind widerstandsfähig gegenüber Sonnenlicht, UV-Strahlen, pH-Veränderungen und Salzgehalt. Etwa 30% aller Menschen beherbergen *S. aureus* dauerhaft auf der Haut bzw. Schleimhaut (Hof et al. 2009). Eine Infektion mit *S. aureus* wird entscheidend von systemischen Wirtsfaktoren wie Abwehrschwäche, Niereninsuffizienz, immunsuppressive Therapie und Diabetes mellitus beeinflusst (Fritsch 2009). Zudem gelten Operationen, ausgedehnte Antibiotika-Therapien sowie häufige Krankenhausaufenthalte, insbesondere auf der Intensivstation, als prädisponierende Faktoren für eine nosokomiale Infektion mit resistenten Varianten des *S. aureus*. Dazu zählen unter anderem der Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) bzw. der Oxacillin-resistente *S. aureus* (ORSA) (Siddiqui und Bernstein 2010).

Der Nass- und Pfützenkeim *P. aeruginosa* gilt als Verursacher des ihm namengebenden blaugrünen Wundeiters (aeruginosus = grünspanartig) (Hof et al. 2009). Eine klinisch manifeste Infektion mit dem obligat aeroben, gramnegativen Stäbchenbakterium setzt normalerweise eine herabgesetzte Abwehrkapazität voraus. *P. aeruginosa* zählt wegen seiner ausgeprägten Resistenzentwicklung zu den gefährlichsten Verursachern nosokomialer Infektionen (Rolle und Mayr 2007).

Sowohl *S. aureus* als auch *P. aeruginosa* besitzen ein hohes Potential, Biofilme auszubilden und schützen sich auf diese Weise zusätzlich vor Immunmechanismen und Antibiotika (Harrison-Balestra et al. 2003, Siddiqui und Bernstein 2010). Insbesondere *P. aeruginosa* ist dafür bekannt, sich in tieferen Regionen des Ulcus zu biofilmartigen Mikrokolonien zusam-

menzuschließen und in eine eigens produzierte Alginatmatrix einzuhüllen, die als Schutz vor Sauerstoffradikalen dient (Kirketerp-Møller et al. 2008). Ein bedeutender Regelmechanismus für die Produktion von Virulenzfaktoren durch *P. aeruginosa* (bspw. Rhamnolipid B) ist die Genregulation über Quorum Sensing (Jensen et al. 2007). Auf diese Weise wird unter anderem das Immunsystem des Wirts manipuliert (Jacobsen et al. 2012). Wie wirksam die Schutzmechanismen von *P. aeruginosa* sind, konnte bereits in verschiedenen Studien ermittelt werden: Demnach sind Wunden mit *P. aeruginosa*-Besiedlung signifikant größer, gleichzeitig ist die Wundheilung deutlich verzögert (Gjødtsbøl et al. 2006, Jockenhöfer et al. 2013).

2.7 Mikrobiologische Diagnostik

Häufig wird bei Patienten mit chronischen Wunden in der täglichen Routine ein bakteriologischer Abstrich für Screening-Untersuchungen entnommen. Zu den weiteren Indikationen eines Wundabstrichs gehören insbesondere der Nachweis bzw. Ausschluss einer Besiedlung mit multiresistenten Keimen, die Suche nach Erregern von Wundinfektionen sowie die Erhebung präventiver Befunde für eine kalkulierte Antibiotikatherapie (Schwarzkopf und Dissemond 2015). Für diese Fragestellungen stellt der "Essener Kreisel" eine einfache und schnell durchführbare Abstrichmethode dar und führt zu einem signifikant sensitiveren Nachweis oberflächlicher Keime als andere konventionelle Methoden (Al Ghazal et al. 2014). Dabei handelt es sich um eine Abstrichentnahme unter leichtem Druck von außen nach innen kreisend in Spiralform bis zum Zentrum über die gesamte Wundfläche (Al Ghazal et al. 2014, Schwarzkopf und Dissemond 2015). Dadurch wird eine repräsentative Probe des Materials aus allen Bereichen der Wunde gewonnen (Al Ghazal et al. 2014).



Abbildung 2 - bakteriologischer Abstrich entsprechend dem Essener Kreisel (Schwarzkopf und Dissemond 2015)

Wenn es um das Auffinden von Erregern von Wundinfektionen oder um den Nachweis von Hefepilzen geht, sollte vor der Entnahme eine Wundsäuberung mit physiologischer NaCl-Lösung und/oder mechanisch mit steriler Kompresse erfolgen (Neumeister et al. 2009, Schwarzkopf et al. 2012, Schwarzkopf und Dissemond 2015).

Spezielle Keime wie Mykobakterien, Leishmanien, Aktinomyeten, Nokardien oder Schimmelpilze können wegen ihrer Nährbodenansprüche und auf Grund ihres langsamen Wachstums bei Routineuntersuchungen von Wundabstrichen nicht nachgewiesen werden. In diesen Fällen ist die Durchführung einer Biopsie erforderlich (Neumeister et al. 2009, Schwarzkopf und Dissemond 2015). Ebenso stellt sich eine Biopsie als sinnvoll dar, wenn ein klinischer Verdacht auf Wundinfektionen bei Patienten mit tieferen Ulcerationen, diabetischem Fußsyndrom, schweren Weichgewebsinfektionen oder Fistelgewebe besteht (Schwarzkopf und Dissemond 2015). Liegen suspekte, therapieresistente Lokalbefunde vor, sollte eine Biopsie aus verschiedenen Ulcusarealen erfolgen, da Ulcera bei längerer Bestandsdauer maligne entarten können (Hermanns 2010, Bula et al. 2010). Ebenso ist eine primär maligne Genese eines Ulcus möglich (Wollina et al. 2013). Allerdings gilt für das Ulcus cruris, dass die mikrobiologischen Resultate der Kultur einer Biopsie keine zusätzlichen diagnostischen Vorteile gegenüber

der eines Wundabstrichs bieten, sofern keine der oben genannten Indikationen für eine Biopsie besteht (Davies et al. 2007).

Aktuell angewandte mikrobiologische Standardabstrichmethoden haben dennoch grundlegende Nachteile. Zu den Faktoren, die den Wert mikrobiologischer Diagnostik limitieren, gehören unter anderem folgende:

- die Wiederfindungsrate (WFR) des Messverfahrens
- die Effektivität der Probenentnahme
- der eingeschränkte Vorhersagewert über die klinische Relevanz und Konsequenz der Detektion des potentiellen Keims
- der Zeitaufwand für die Vor- und Aufbereitung der mikrobiologischen Befunde sowie die benötigte Zeit (2-5 Tage) für die Anzucht und Auswertung der Befunde
- die Chronizität der Wunde
- die Lokalisation/Erreichbarkeit der Bakterien in der Wunde (z.B. tiefere Regionen)

(Kirketerp-Møller et al. 2008, Dissemond et al. 2011)

2.8 Wundbeurteilung und -dokumentation

Zu den Parametern, die üblicherweise bei der Wundbeurteilung beschrieben werden, gehören folgende:

- Lokalisation der Wunde
- Anzahl der Wunden
- Wundschmerz
- Wundgröße (Länge, Breite und Tiefe)
- Wundgrund (Belag)
- Wundrand
- Wundumgebung
- Wundexsudat (Menge, Charakter/Farbe)

(Dissemond 2007, Wild und Auböck 2007)

Da im Mittelpunkt dieser Arbeit die Darstellung der bakteriellen Besiedlung im Kontext mit der klinischen Darbietung chronischer Wunden steht, sollen im Folgenden die für diese Dissertation relevanten Parameter zur Wundbeurteilung erläutert werden.

2.8.1 Wundgröße

Die Wundgröße ist das Ausmaß der Wundfläche und wird mittels einer festgelegten Methode durch Erfassung von Länge und Breite ermittelt (Bartwoski et al. 2012). Ein geeignetes Verfahren ist die Perpendicular-Methode (Erfassung der größten Länge und Breite) mithilfe eines Lineals. Um sich der realen Größe der Wunden anzunähern, wird die Formel zur Ellipsenberechnung ($\text{Länge} \times \text{Breite} \times \pi/4$) empfohlen (Goldman und Salcido 2002, Keast et al. 2004).

2.8.2 Wundrand

Als Wundrand wird der reparativ-epithelisierte Bereich zwischen Wundfläche und original geschichteter Haut bezeichnet. Aufgrund der (patho-)physiologischen Vorgänge bei der Migration von Epithelzellen in die Wundfläche ist anzunehmen, dass die Beschaffenheit des Wundrandes Einfluss auf die Wundheilung hat. Mögliche Kriterien zur Beschreibung des Wundrandes können zum einen die Beschaffenheit (flach, wulstig, unterminiert), zum anderen der Zustand (mazeriert, hyperkeratös, livide, vital) sein. Als Anzeichen einer bestehenden Entzündung kann eine Rötung des Wundrandes beobachtet werden (Bartwoski et al. 2012).

2.8.3 Wundumgebung

Als Wundumgebung bezeichnet man die an den Wundrand original angrenzende Haut. Ebenso wie der Wundrand kann die Wundumgebung auf Veränderungen der Beschaffenheit oder des Zustands überprüft werden (Bartwoski et al. 2012).

2.8.4 Wundgrund und -belag

Häufig sind chronische Wunden mit Belägen bedeckt, die ein mechanisches Hindernis für den Zellaufbau darstellen sowie einen geeigneten Nährboden für Bakterien bilden (Eming 2006). Eine Erkennung und Unterscheidung dieser Beläge ist für den Heilerfolg von wesentlicher Bedeutung, da sich daran die Therapie orientiert.

Üblicherweise treten drei verschiedene Gewebsarten in chronischen Wunden auf: Granulationsgewebe, Fibrin und Nekrosen. Als Indikator für den Gewebetyp können verschiedene Farbspektren herangezogen werden. So stellt sich gesundes, gut durchblutetes und sich im physiologischen Wundheilungsvorgang befindendes Granulationsgewebe in einem roten Farbspektrum dar. Fibrinbeläge präsentieren sich im gelben Farbspektrum und erscheinen bei stagnierenden Heilungsverläufen sowie bei sich verschlechternden Wundverhältnissen. Als Nekrose bezeichnet man abgestorbenes Gewebe, das ein Nährboden für Keime ist und sich als braunschwarzer Gewebsanteil darstellt (Wild und Auböck 2007). Eine Quantifizierung der Farbver-

teilung kann helfen, den Fortschritt der Heilungsprozesse und die Prognose einer Wunde besser einzuschätzen (Hansen et al. 1997, Oduncu et al. 2004).

Weitere im Wundgrund vorkommende Farbspektren sind unter anderem grün (z.B. *Pseudomonaden*), rosa (z.B. Epithelgewebe) und weiß (z.B. Sklerose, Calcinosis cutis, Sehne, Knochen) (Panfil und Linde 2006, Dissemond 2007).

2.8.5 Wundexsudat

Alle Flüssigkeiten, die aus einer Wunde freigesetzt werden, bezeichnet man als Wundexsudat. Je nach Wundzustand handelt es sich dabei um Lymphe, Blut, Proteine, Bakterien, Zellen und Zellreste (Dissemond et al. 2016). Eine erhöhte Exsudatmenge kann Ausdruck einer vaskulären Permeabilitätsstörung sein (Wild und Auböck 2007).

Die Quantität des Exsudats kann unter Umständen den Heilungserfolg beeinflussen, da es eine Mazeration des Wundrandes begünstigt, die wiederum zu einer Vergrößerung der Wunde führen kann; gleichzeitig wird ein häufiger Verbandswechsel erforderlich, der mit einer erneuten bakteriellen Kontamination einhergehen kann (Wild und Auböck 2007, Bartwoski et al. 2012).

2.8.6 Wundgeruch (Fötor)

Der Wundgeruch kann Hinweise auf eine Infektion mit humanpathogenen Keimen geben. Eine intensive Geruchsbildung kann zu einer Einschränkung der Lebensqualität durch soziale Isolation des Patienten führen (Wild und Auböck 2007). Wunden, die durch *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt sind, werden häufig durch einen süßlichen, lindenblütenartigen Geruch charakterisiert (Steinmetz 2012, Fitze und Roesner 2013). Verantwortlich für den Geruch ist das durch *P. aeruginosa* sezernierte 2-Aminoacetophenon (Cox und Parker 1979). Ursächlich für faulig riechende putride Wunden sind Mischinfektionen durch aerobe und anaerobe Keime wie *P. mirabilis*, *S. anaerobicus*, *S. putridus* und *Clostridien spp.* (Fitze und Roesner 2013). Da die Wahrnehmung des Wundgeruchs allerdings subjektiv ist, erscheint eine einfache Dokumentation wie „auffälliger/unauffälliger Wundgeruch“ meist zweckmäßig (Bartwoski et al. 2012).

2.8.7 Wundschmerz

Durch inflammatorische Prozesse, nervale Irritationen oder Verbandwechsel können Schmerzen in der Wunde hervorgerufen werden (Noonan und Burge 1998, Gibson und Kenrick 1998). Schmerz wird subjektiv empfunden und ist abhängig von kulturellen, sozialen und familiären Hintergründen (Brennan et al. 2007). Zur Schmerzevaluation werden in der

Anamnese die Qualität und Lokalisation der Schmerzen sowie ursächliche und reduzierende Faktoren erfragt. Mögliche Skalen zur Bewertung der Schmerzintensität sind die numerische Rating-Skala (NRS), visuelle Analogskala (VAS) oder verbale Rating-Skala (VRS) (Wild und Auböck 2007).

3 Ziele der Arbeit

Die umfangreiche Beschreibung der Wundeigenschaften und ein bakteriologischer Wundabstrich gehören heutzutage zum dermatologischen Standard bei der Untersuchung von Patienten mit chronischen Wunden. Bislang erfolgte keine objektivierbare und reproduzierbare Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Morphologie einer Wunde und ihrer bakteriellen Besiedlung. Auf Grund der steigenden Prävalenz chronischer Wunden, dem daraus folgenden Leidensdruck der Patienten und wirtschaftlicher Aspekte erscheint die Analyse patienten- und wundspezifischer Faktoren sowohl für wissenschaftliche Fragestellungen als auch für die Klinik erstrebenswert.

Ziel dieser monozentrischen Retrospektivanalyse ist, zu untersuchen, ob und in welchem Zusammenhang die Keimbesiedlung mit der klinischen Darbietung einer chronischen Wunde steht. Es wird überprüft, ob die mikrobiologische Untersuchung einer chronischen Wunde die klinische Beurteilung unterstützt. Dadurch soll die Arbeit einerseits die Frage beantworten, inwiefern die bakterielle Besiedlung das Aussehen und die Entwicklung der Wunde beeinflusst, um eine zielgerichtete Diagnostik und Therapie zu ermöglichen. Im Rahmen der Datenanalyse sollen außerdem Kenntnisse zu demographischen und epidemiologischen Daten gewonnen werden.

Gleichzeitig wird eine longitudinale Betrachtung einiger chronischer Wunden, die im Verlauf der Erhebung mehrmals mikrobiologisch diagnostiziert wurden, erfolgen. Das Ziel dieser Untersuchung im zeitlichen Verlauf ist eine Analyse einer möglichen Persistenz oder Veränderung des bakteriellen Spektrums in besonders langwierigen und schwer therapierbaren chronischen Wunden.

Folgende Fragen sollen untersucht werden:

1. Besteht eine Korrelation zwischen den Merkmalen einer chronischen Wunde und der bakteriellen Besiedlung dieser Wunde?
2. Kann eine Korrelation zwischen Patientenalter und der bakteriellen Besiedlung des chronischen Ulcus hergestellt werden?
3. Wie verändert sich die bakterielle Besiedlung einer chronischen Wunde im zeitlichen Verlauf?

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Querschnittstudie an der Klinik für Hautkrankheiten in Jena. Außerdem wurde ein Kollektiv von zehn Wunden longitudinal betrachtet, um die Veränderung der bakteriellen Besiedlung im Verlauf zu untersuchen.

4.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden ambulant behandelte Patienten einbezogen, die sich im Zeitraum Mai 2010 bis Januar 2015 in der Wundsprechstunde der Klinik für Hautkrankheiten in Jena vorstellten und chronische Ulcera unterschiedlicher Ätiologien und Lokalisationen aufwiesen. Die Wundsprechstunde findet zweimal wöchentlich halbtags statt. Bei den meisten chronischen Wunden handelte es sich um therapieresistente oder schwerwiegende Ulcera cruris. Die mikrobiologischen Untersuchungen liefen unter der Studie "Gewinnung von Wundsekret zur Untersuchung von spezifischen Parametern" (Bearbeitungsnummer der Ethik-Kommission: 1314-04/04). Es gab keine Kriterien, anhand derer eine Inklusion oder Exklusion der Patienten vorgenommen wurde. Einziges Kriterium war das Vorhandensein einer oder mehrerer Ulcera, unabhängig von der Lokalisation, Ätiologie, lokalen Wundauflage und Medikation des Patienten.

Insgesamt wurden 107 Patienten im Alter von 32 bis 93 Jahren einbezogen (mittleres Alter 68,8 Jahre, Median 71 Jahre). Da sich 62 der 107 Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung zweimal oder häufiger in der Wundsprechstunde vorstellten und dadurch mehrmals untersucht wurden, ergaben sich im Ganzen 284 Patientendaten.

Von den 284 Wundabstrichentnahmen wurde bei 7 mikrobiologischen Untersuchungen nicht die gesamte Diagnostik, sondern ausschließlich ein *MRSA*-Screening durchgeführt. Diese „*MRSA*-Gruppe“ wurde lediglich bei den deskriptiven Analysen eingeschlossen.

4.3 Durchführung der Wundabstrichentnahme und mikrobiologische Diagnostik

Die Wundabstrichentnahme erfolgte durch die Wundschwestern der Klinik für Hautkrankheiten Jena. Für die Diagnostik wurden die Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer COPAN eSwab™ verwendet.

Jeder Patient, der sich in der Wundsprechstunde mit einem Ulcus vorstellte und dessen Wunde über eine ausreichende Größe verfügte, erhielt zwei mikrobiologische Abstrichentnahmen pro Wunde. Im Rahmen einer anderen Studie zur Wundsekretgewinnung wurden die Wunden vor jedem Abstrich zusätzlich mit 2 mL steriler phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) benetzt. Es erfolgte keinerlei Wundreinigung vor der mikrobiologischen Entnahme. Alle Abstriche wurden entsprechend der Technik "Essener Kreisel" durchgeführt.

Der erste Wundabstrich wurde direkt nach Abwickeln der Wundverbände entnommen. Es folgte eine mechanische Abtragung des Wundbelags und des nekrotischen Gewebes im Sinne eines scharfen Débridements mithilfe einer Ringkurette. Sobald die Wunde eine leichte Blutung aufwies, wurde erneut ein Wundabstrich mit derselben Technik durchgeführt. Die Abstrichtupfer wurden für den Transport in ein steriles Röhrchen mit 1 mL Amies-Transportmedium gegeben. Die Ergebnisse beider Wundabstriche wurden bei der Auswertung der Keimbesiedlung berücksichtigt.

Das Material wurde daraufhin in das Institut für medizinische Mikrobiologie in Jena transportiert und dort in das Laborinformationssystem SWISSLAB aufgenommen. Anschließend wurde das Material mithilfe der automatischen Anlegestelle BD Inoqua™ auf drei verschiedene mikrobiologische Festnährmedien (1-3) und ein Flüssigmedium (4) aufgebracht: (1) Blutplatte, (2) Kochblutplatte, (3) Schaedler-Platte für die Identifikation von Anaerobiern und (4) Hirn-Herz-Bouillon-Platte; außerdem wurde ein mikroskopisches Präparat erstellt. Alle Platten wurden bei einer Temperatur von 37°C inkubiert. Die Anaerobierplatte wurde nach 4 Tagen diagnostiziert. Die Hirn-Herz-Bouillon-Platte wurde täglich untersucht und bei vorhandener Trübung sofort ausgestrichen. Nach 18-24 Stunden sowie nach 48 Stunden wurden die Blut- und Kochblut-Platten visuell befundet. Bei positivem Befund wurde die Identifizierung der Spezies durch die MALDI-TOF Methode vorgenommen (Identifikationssystem VITEK® MS | bioMérieux). Ebenso erfolgte auf diese Weise eine Resistenzbestimmung (VITEK® 2 | bioMérieux). Der Befund wurde qualitativ in vorhanden/nicht vorhanden (+/-) eingeteilt und der Patientenakte beigelegt.

Die Beschreibung der Abstrichentnahme in der Wundsprechstunde wurde mithilfe von Wundschwester Astrid Hoppe erstellt. Weiterhin wurde die Darstellung der mikrobiologischen Methoden mit Unterstützung von Frau Saupe, leitende MTA in der diagnostischen Bakteriologie/Mykologie, und Herrn PD Dr. Rödel, Leiter der Abteilung Bakteriologie/Mykologie im Institut für Medizinische Mikrobiologie Jena, vorgenommen.

4.4 Datenerhebung

Für die Dokumentation der Patienten wurde die elektronische Patientendatenbank x.isynet genutzt. Alle erforderlichen Daten jedes Patienten wie persönliche Daten, Grunderkrankungen und klinischer Lokalbefund wurden zu Beginn und im weiteren Verlauf in diesem System durch einen Facharzt der Klinik für Hautkrankheiten als Freitext dokumentiert. Die mikrobiologischen Befunde und digitalen Wundfotographien konnten ebenfalls der Datenbank entnommen werden.

In der Praxissoftware x.isynet konnte gezielt nach Patienten, die an der Sekretstudie teilnahmen, gesucht werden.

Es wurden die im klinischen Alltag üblicherweise dokumentierten Parameter der Wundbeschreibung quantifiziert. Die erhobenen Daten wurden über Microsoft Excel (2007) aufbereitet und anschließend in die Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistics 21 importiert und ausgewertet.

4.5 Definitionen der erfassten Parameter

4.5.1 Persönliche Angaben

Von jedem Patienten wurden Name, Geburtsdatum und Geschlecht erfasst. Zur Anonymisierung der Patienten wurden diese mit einer fortlaufenden Nummerierung versehen.

4.5.2 Wundeigenschaften

Die Untersuchung der Eigenschaften chronischer Wunden gliedert sich in Wundgröße, Wundgrund, Beschaffenheit und Aussehen des Wundrandes und der Wundumgebung, Quantität und Qualität des Belags, Exsudatmenge, Vorhandensein eines von der Wunde ausgehenden auffälligen Fötors und Schmerzempfinden. Da das Augenmerk auf der optischen Ausprägung einer Wunde lag, wurden die verschiedenen Wundmerkmale vor allem durch vorhandene Fotographien ausgewertet, aber auch durch dokumentierte Angaben des untersuchenden Dermatologen ergänzt.

Dabei wurde der Wundgrund farblich in rot, gelb, grün und schwarz unterteilt und der Anteil der jeweiligen Farbe in der Wunde prozentual geschätzt. Der prozentuale Farbanteil in der Wunde wurde in 0, 20, 40, 60, 80 oder 100% eingeteilt.

Darüber hinaus wurde zusätzlich quantitativ der Wundbelag, also der Fibrin- oder Nekrosebelag, in nicht vorhanden (-), leicht vorhanden (+), mäßig vorhanden (++) und stark vorhanden (+++) differenziert.

Der Wundrand und die unmittelbare Umgebung wurden in nicht gerötet (-), leicht gerötet (+) und deutlich gerötet (++) unterteilt.

Um die Größen der verschiedenen Wunden vergleichen zu können, wurde zunächst mithilfe eines Lineals die größte Länge und Breite der Wunde ermittelt (Perpendicular-Methode) und anschließend als Ellipse berechnet. Die zweidimensionale Ausdehnung der Wunde (cm²) wurde sowohl bei der Erstvorstellung als auch bei jeder weiteren Sitzung auf diese Weise ermittelt und in der Patientenakte dokumentiert. Außerdem wurden digitale Fotografien zur Feststellung der Wundgröße herangezogen.

Der Wundrand wurde in Hinblick auf vorhandene oder fehlende Mazeration (j/n) beurteilt.

Das Exsudat wurde quantitativ in trocken (-) oder schwach (+), mittel (++) und stark nässend (+++) unterteilt.

Der Fötor (Geruch) der Wunde wurde in "auffällig" und "unauffällig" (j/n) unterschieden; es erfolgte keinerlei beschreibende Auswertung.

Die Schmerzen wurden anhand der standardisierten numerischen Rating-Skala (NRS) mit Werten von 0 bis 10 (0 = keine Schmerzen, 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen) mithilfe der dokumentierten Angaben des Patienten aus der Krankenakte erfasst.

4.5.3 Zusätzliche klinische Parameter

Die Lokalisation der Wunde wurde durch die behandelnde Wundschwester unter Verwendung eines standardisierten Formulars dokumentiert (siehe Anhang) und in den mikrobiologischen Befund übernommen.

Bei den Wundätiologien war eine Mehrfachzuordnung möglich. Die Diagnose der Ätiologie erfolgte in den meisten Fällen bereits im Vorfeld und von extern; die Patienten stellten sich in der Wundsprechstunde mit Vorbefunden sowie Bildgebung (Duplex-Sonographie, Angiologie) vor oder wurden hinsichtlich bereits bestehender Erkrankungen und anderer Vorkommnisse anamnestisch befragt. Beispielsweise lässt eine tiefe Beinvenenthrombose in der Vergangenheit auf ein Ulcus cruris venosum schließen; eine typische Lokalisation an druckbelasteten Stellen der unteren Extremität im Zusammenhang mit Diabetes mellitus weist auf eine Polyneuropathie bzw. ein diabetisches Fußsyndrom hin. Bei Verdacht auf eine Vaskulitis wur-

de eine histologische Diagnostik in der Klinik für Hautkrankheiten in Jena stationär durchgeführt.

Laut Angabe des leitenden Facharztes der Wundsprechstunde wurde eine Diabetes mellitus II-Erkrankung bei jeder Erstanamnese erfragt. Gab es bezüglich einer Diabetes mellitus II-Erkrankung keine Angabe in der Patientenakte, wurde die Erkrankung als „nicht vorhanden“ gewertet.

Die Unterteilung in Wundätiologien und -lokalisationen sowie Komorbiditäten wurde in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1 - Einteilung der Wundätiologien, Lokalisationen und Komorbiditäten

Ätiologie	Lokalisation	Komorbiditäten
- Venös	- Fuß	- Diabetes mellitus
- Arteriell	- Knöchel	
- Gemischt venös-arteriell	- Unterschenkel	
- Vaskulitis	- Oberschenkel	
- Exogen (Trauma, Verbrennung)	- Bauch	
- Polyneuropathie	- Arme	
- Kontaktekzem		
- Pyoderma gangraenosum		

4.6 Datenauswertung

Die statistischen Tests der erhobenen und in Excel strukturierten Daten wurden mit Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer, M. Sc. Epidemiology besprochen und mithilfe von SPSS® (IBM SPSS Statistics 21) durchgeführt.

Dabei konnte jedem Patienten eine Vielzahl an Variablen zugewiesen und mithilfe deskriptiver Analysen durch Bestimmung von Häufigkeiten, Mittelwert und Median genauer beschrieben und mit geeigneten Diagrammen dargestellt werden.

4.7 Statistische Tests

Da es sich bei einem Teil der Daten um Mehrfachmessungen bei den Patienten handelt, bestand die Annahme, dass die ermittelten Werte abhängig voneinander sind. Daher wurde für die Analysen der Korrelation zwischen Bakterien und Wundmerkmalen die verallgemeinerte

Schätzungsgleichung verwendet. Auf Grund des retrospektiven Charakters der Studie wurde als statistische Maßzahl die Odds Ratio gewählt, um Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs zweier Merkmale machen zu können.

Bei der Durchführung und Interpretation der Testergebnisse wurde von einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$, basierend auf einem 95%-Konfidenzintervall, ausgegangen.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse im Gesamtkollektiv

Die Ergebnisse stützen sich auf die Daten aller untersuchten Wunden in den Jahren 2010 bis 2015. Sie wurden retrospektiv mithilfe der Datenbank x.isynet erhoben.

Tabelle 2 – Patientencharakteristika und Ätiologie der chronischen Ulcera

Patientencharakteristika	
Anzahl der Patienten (n)	107
Anzahl Wundabstriche (n)	284
Patientenalter Mittelwert (Spanne); Median	68.8 (32 - 93); 71
Geschlecht, weiblich (%)	43
Diabetes mellitus (%)	33
Ätiologie (%), n=107	
Ulcus cruris venosum	50
Ulcus cruris arteriosum	4
Ulcus cruris mixtum	20
Polyneuropathie	12
Vaskulitis	3
Exogen (Trauma, Verbrennung)	12
Kontaktekzem	1
Pyoderma gangraenosum	1

5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

An der Studie nahmen 107 Patienten teil, davon waren 46 Personen weiblich (43%) und 61 männlich (57%). Insgesamt wurden 284 Wundabstriche zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen und bei gleichzeitiger Beurteilung der klinischen Wundmerkmale in die Studie einbezogen.

Es wurden Patienten im Alter von 32 bis 93 Jahren untersucht. Unter alleiniger Berücksichtigung der ersten Untersuchung betrug das mittlere Alter 68,8 Jahre, der Altersmedian 71 Jahre.

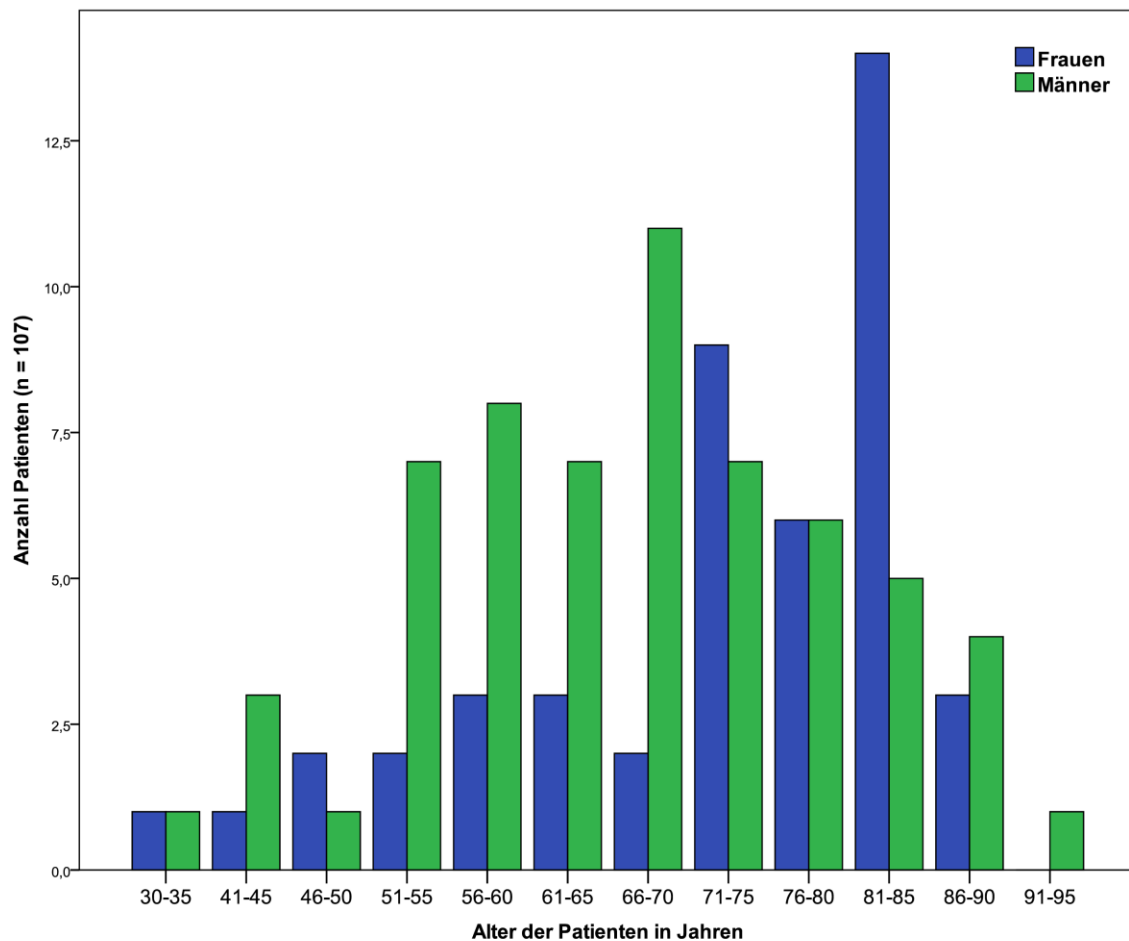


Abbildung 3 - Altersverteilung der 107 Patienten, gruppiert in männlich und weiblich

5.1.2 Ätiologie der chronischen Wunden

Von den 107 untersuchten Patienten lag in 50% der Fälle eine venös bedingte Ulcuserkrankung vor. Hierzu gehören die chronische venöse Insuffizienz, das postthrombotische Syndrom, die Varikosis und andere Erkrankungen, die zu einer venösen Stauung führen. 20% wiesen eine gemischt venös-arterielle Wundätiologie auf. An einer rein arteriellen Gefäßerkrankung litten 4% der Patienten. Weiterhin wiesen 12% eine exogene Ursache auf, wozu Traumata, Operationen oder Verbrennungen gerechnet werden. Bei 12% der Patienten lag als Ulcusursache eine Polyneuropathie vor. Zudem wiesen 3% eine Vaskulitis, 1% ein Kontaktekzem und 1% ein Pyoderma gangraenosum auf. Ein Diabetes mellitus als Komorbidität wurde in 33% der Fälle in der Patientenakte vermerkt.

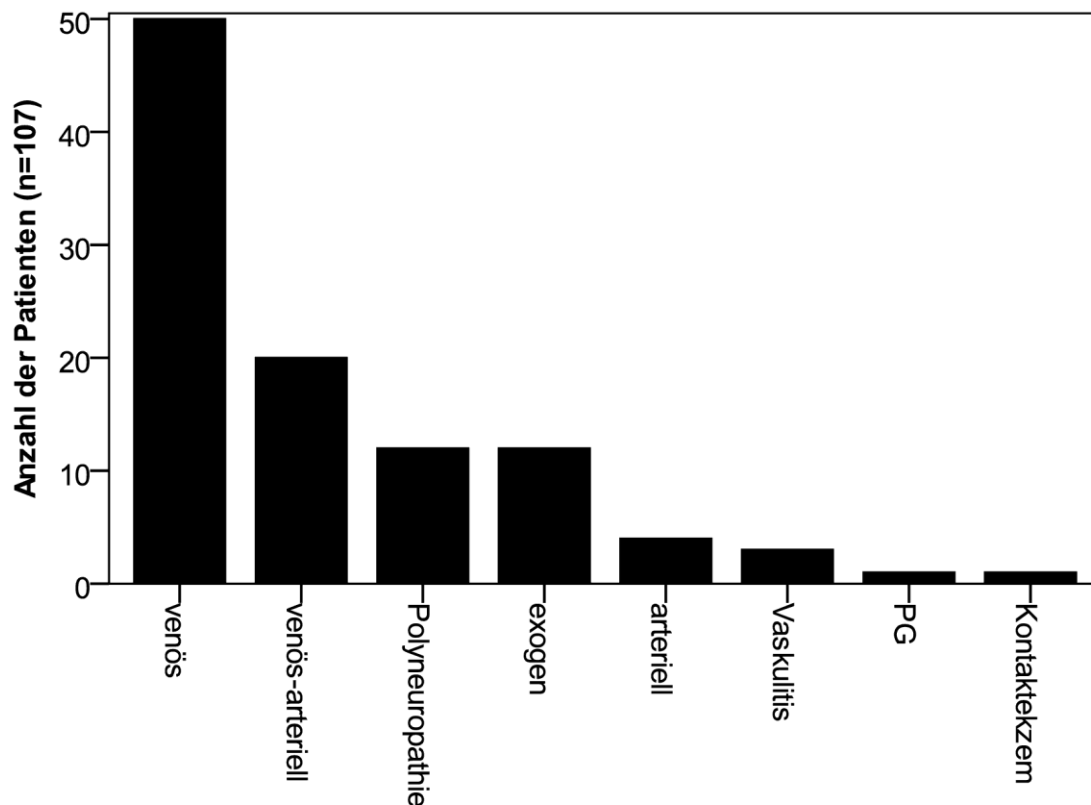


Abbildung 4 - Verteilung der Ätiologien der chronischen Ulcera (n=107).

5.1.3 Lokalisation

91.7% der untersuchten Wunden befand sich an den unteren Extremitäten. Davon 51.8% am Unterschenkel, 35.2% am Knöchel, 4.6% am Fuß, 2.8% am Oberschenkel. 5.6% der Ulcera befand sich außerhalb der unteren Extremitäten (Bauch oder Arm). Folglich lag in 87% der Fälle ein Ulcus cruris vor, was einer Lokalisation an Unterschenkel und Knöchel entspricht.

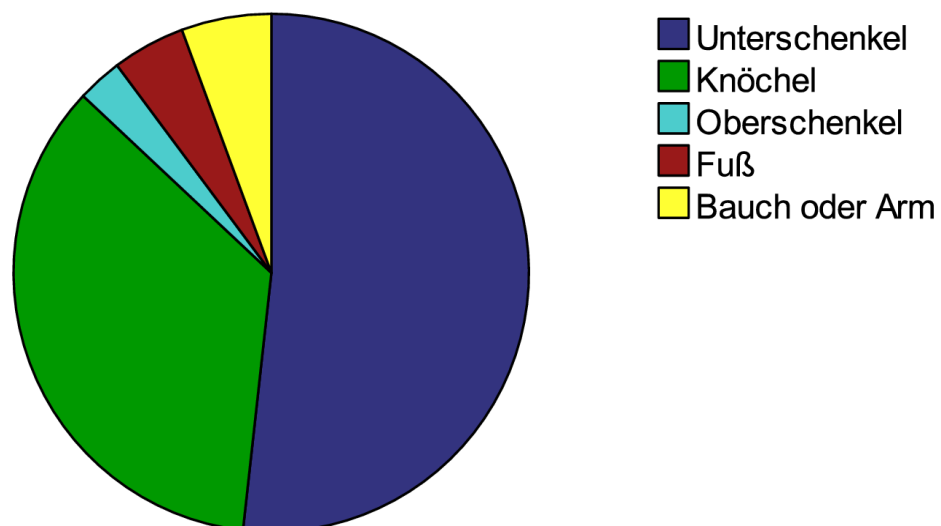


Abbildung 5 - Lokalisation der chronischen Ulcera (n=107)

5.1.4 Wundgröße

Durch die Berechnung der Wundfläche mithilfe der elliptischen Formel (Länge x Breite x $\pi/4$) ergab sich im Median eine Fläche von 6cm² (0,1 - 306cm²) und ein Mittelwert von 20cm². Die Darstellung erfolgte mithilfe des folgenden Histogramms.

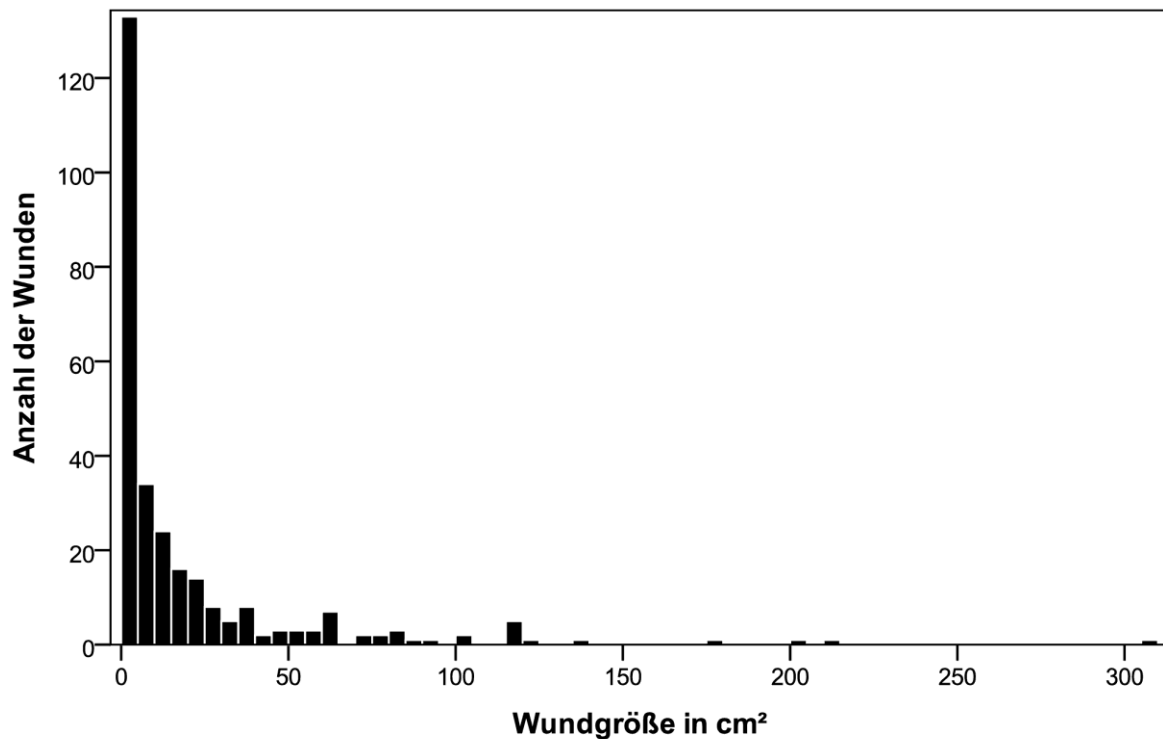


Abbildung 6 - Darstellung der Verteilung der Wundgrößen (cm²) im Gesamtkollektiv (n = 284)

5.1.5 Deskriptive Analyse der Wundeigenschaften

Mazeration von Wundrand und Wundumgebung

In 75% der Fälle war der Wundrand und in 13% der Fälle die Wundumgebung mazeriert.

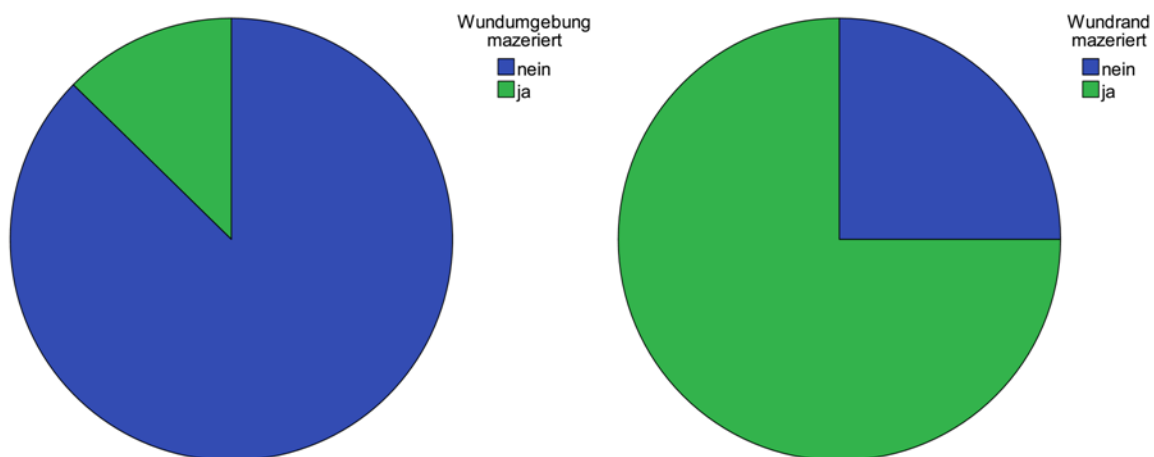


Abbildung 7 - Mazeration von Wundrand und Wundumgebung im Gesamtkollektiv (n = 284)

Rötung von Wundrand und Wundumgebung

Der Wundrand ist in 26.1% der Fälle nicht gerötet, in 57.7% der Fälle leicht gerötet und in 16.2% der Fälle stark gerötet. Die Wundumgebung erscheint bei 58.8% nicht gerötet, bei 33.8% der Fälle leicht gerötet und in den übrigen 7.4% stark gerötet.

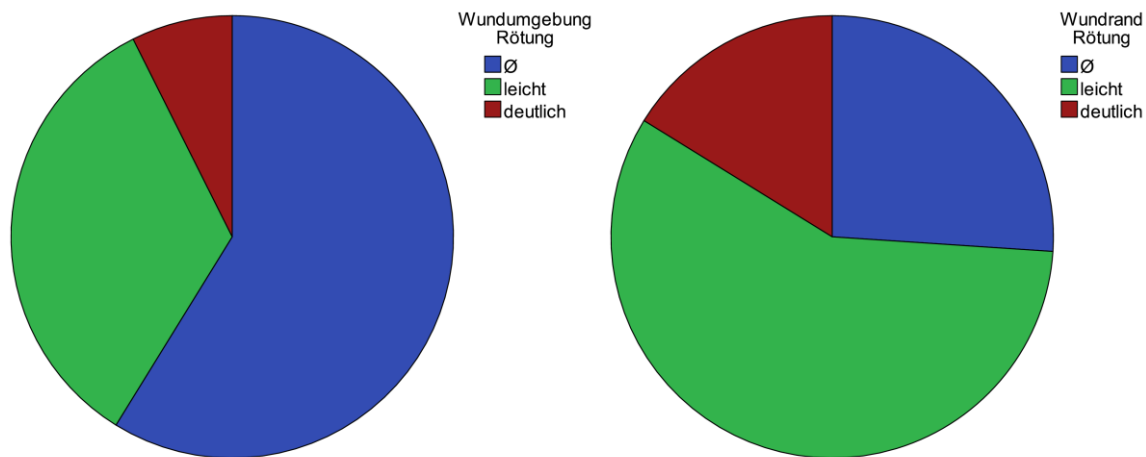


Abbildung 8 - Verteilung des Rötungsgrades in Wundumgebung/-rand im Gesamtkollektiv (n = 284)

Belag- und Exsudatmenge

14.4% der Wunden wiesen keinen Belag auf; 58.8% waren leicht, 23.9% mäßig und 2.1% stark belegt.

Kein Exsudat fand sich in 10.9% der Fälle, eine leichte Exsudatmenge in 72.9%, mäßiges Exsudat in 9.9% und starkes Exsudat in 5.6% der Fälle.

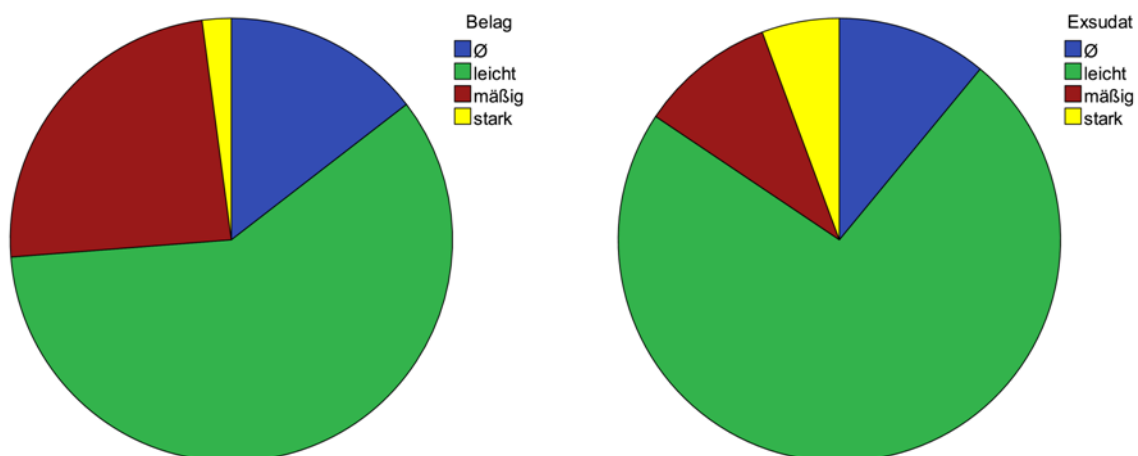


Abbildung 9 - Darstellung der Verteilung von Belag- und Exsudatmenge in den Wunden (n = 282)

Fötör

8.1% der Wunden wurden hinsichtlich des Fötors nicht untersucht bzw. dokumentiert. Insgesamt lag in 22.2% der gültigen Fälle ein auffälliger Fötör vor. In 69.7% der Wunden wurde der Geruch als unauffällig dokumentiert.

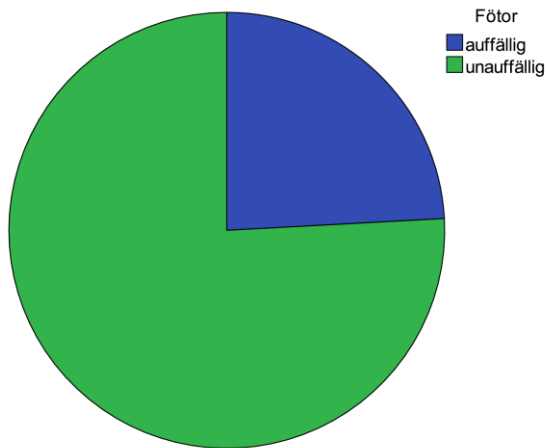


Abbildung 10 - Darstellung der Häufigkeit von auffälligem/unauffälligem Fötör ($n = 261$)

Schmerz

Ausschließlich 77.1% der Patientendaten wurden vollständig im Hinblick auf Schmerz (NRS) dokumentiert. Im Mittel ergab sich ein NRS von 2.56 (Median = 0).

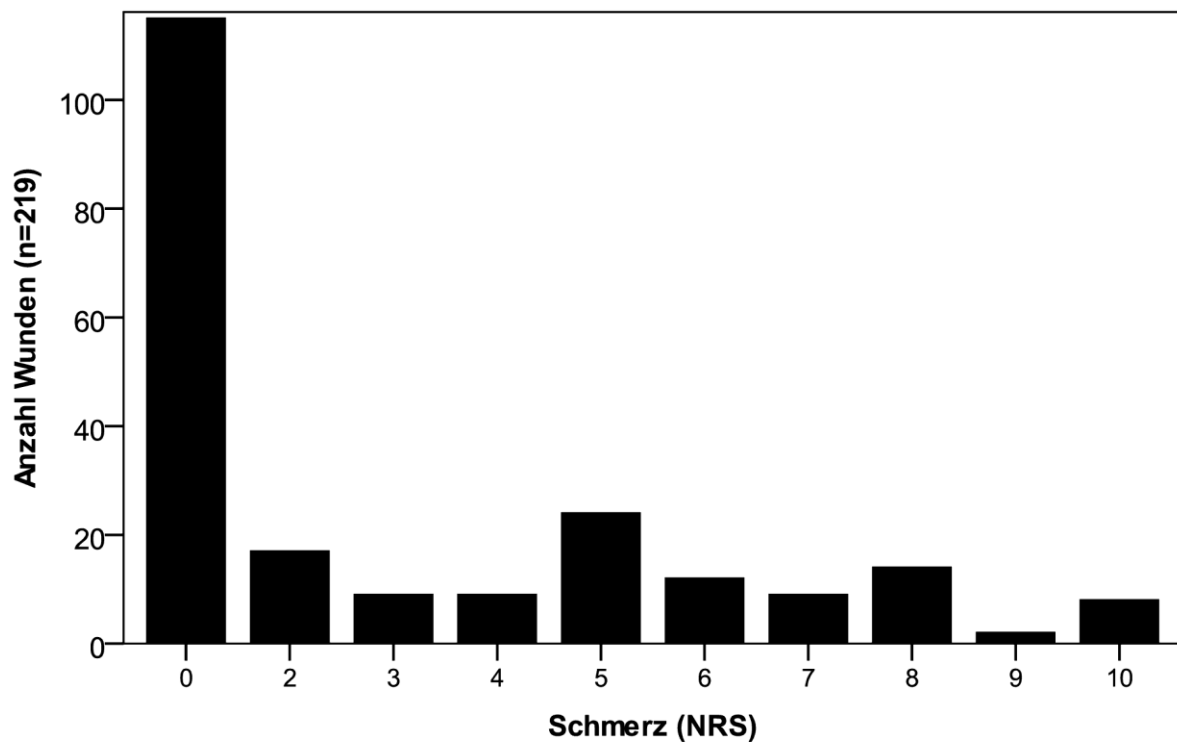


Abbildung 11 - Darstellung der Verteilung von Wundschmerzen anhand der NRS ($n = 219$)

Wundgrundfarben

Die Farben rot, gelb, schwarz und grün im Wundgrund wurden anhand der Wundfotografien in prozentuale Anteile von 0, 20, 40, 60, 80 oder 100% visuell geschätzt.

Tabelle 3 - Anteil der Wundgrundfarben (%) innerhalb der Wunden

	Anteil der Wundgrundfarben (%)					
	0	20	40	60	80	100
Rot	18.4	18	13.8	17	17.3	15.5
Gelb	15.5	20.5	16.6	14.5	17.3	15.5
Grün	93.6	4.6	1.8	0	0	0
Schwarz	98.2	0.4	0.7	0.4	0.4	0

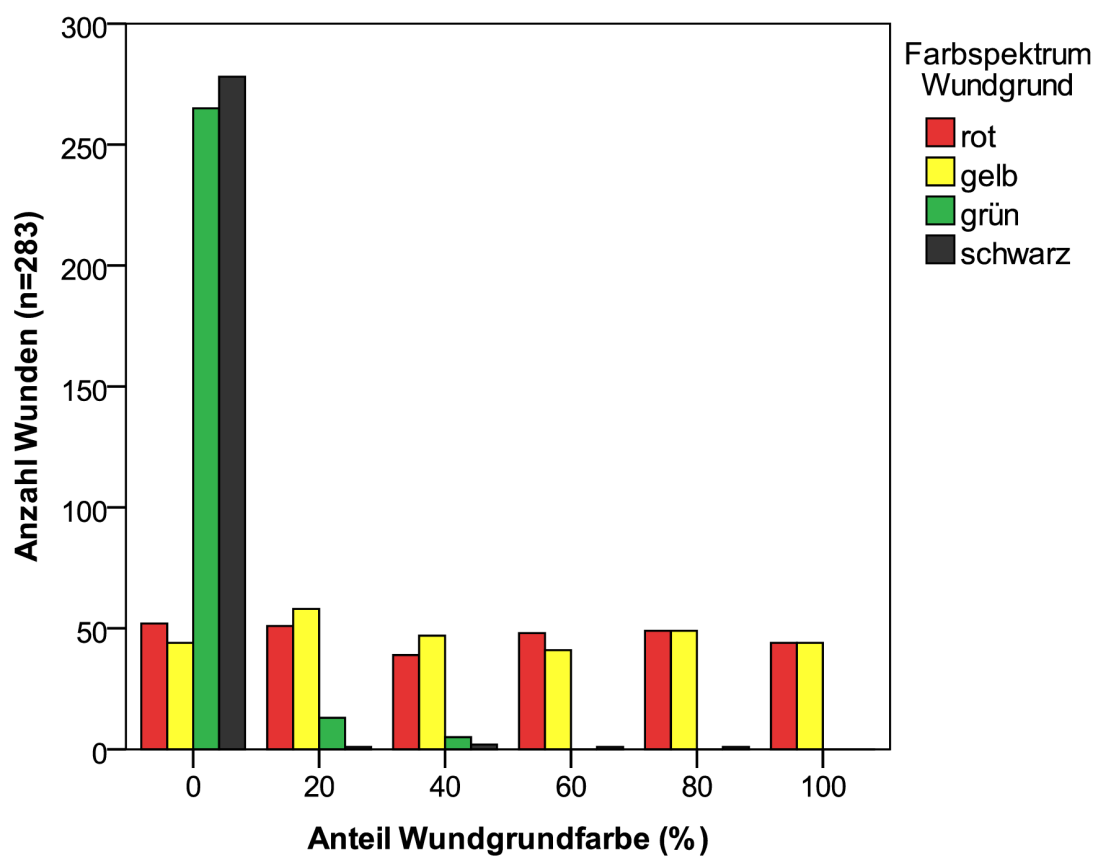


Abbildung 12 - Darstellung des Anteils der Wundgrundfarben rot, gelb, grün und schwarz (%) innerhalb der Wunden im Gesamtkollektiv (n = 283)

5.1.6 Bakteriellles Spektrum

In 277 von 284 untersuchten Wunden wurde die gesamte mikrobiologische Diagnostik durchgeführt; in den übrigen 7 Fällen wurde ausschließlich ein *MRSA*-Screening durchgeführt. In der vollständig mikrobiologisch untersuchten Gruppe konnten insgesamt 579 Bakterien identifiziert werden, da sich in vielen Wunden mehr als ein Keim befand. Es konnten 36 verschiedene pathogene Keimspezies identifiziert werden.

33.9% der Wunden, bei denen die gesamte mikrobiologische Untersuchung stattfand, wurden ausschließlich von einem Keim besiedelt, in 32.9% der Wunden wurden zwei verschiedene Keime detektiert, in 17.7% der Wunden drei Keime, in 8.3% der Wunden vier Keime, in 3.2% der Wunden fünf Keime, in 0.7% der Wunden sechs Keime und in 3.2% der Wunden gar kein Keim. Im Median lag die Keimbesiedlung bei 2 Bakterien pro Wunde, der Mittelwert betrug 2.06 Keime pro Wunde. Die *MRSA*-Gruppe wurde aus dieser Statistik ausgeschlossen.

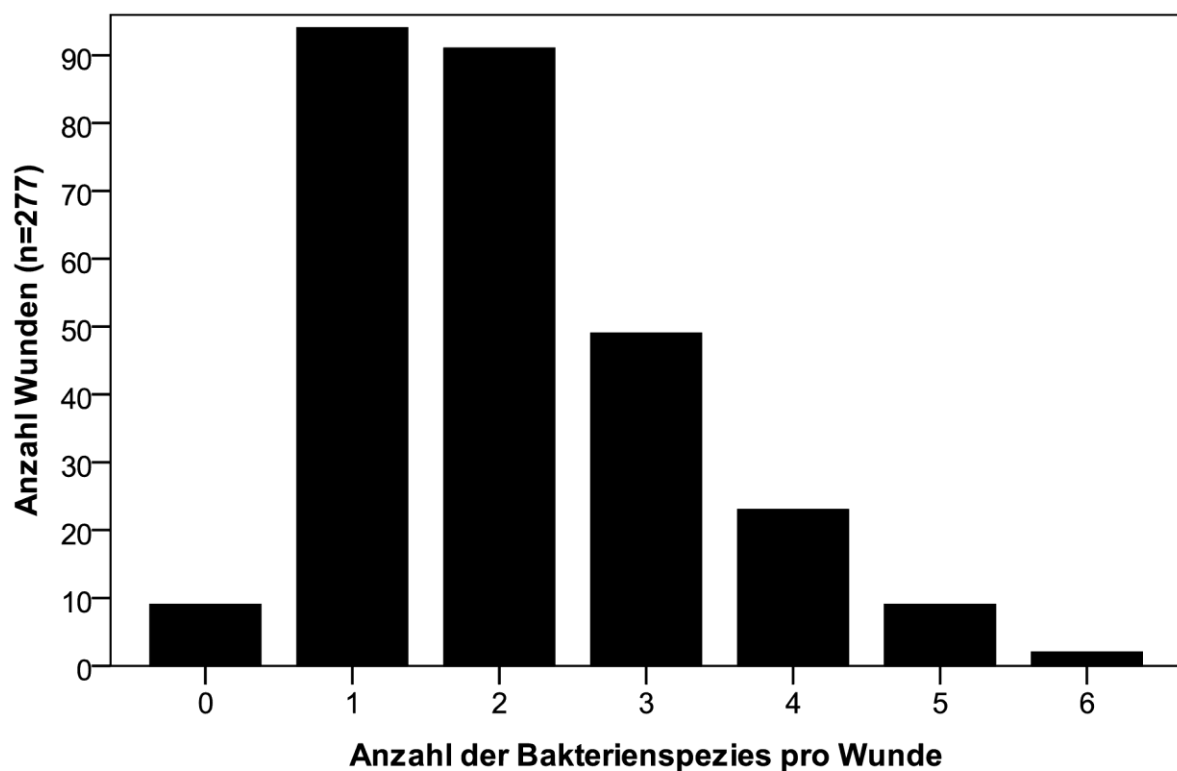


Abbildung 13 - Darstellung der Anzahl an Bakterienspezies pro Wunde ($n = 277$)

Unabhängig von der Wundätiologie waren *S. aureus* (51.4%), *P. aeruginosa* (35.2%), *P. mirabilis* (24.6%), *E. coli* (10.9%), *Enterokokken spp.* (10.6%) und *koagulasenegative Staphylokokken* (9.5%) die häufigsten Bakterien. In 4.6% der Fälle wurde ein *MRSA*-Stamm identifiziert.

Da es sich bei Corynebakterien um normale Hautflora handelt, wurden diese aus der Berücksichtigung ausgeschlossen.

Im Folgenden wurde eine Tabelle aller ermittelten Bakterien mit ihren charakteristischen Eigenschaften sowie ein Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Verteilung erstellt.

Tabelle 4 - Verteilung und Charakteristik der erfassten Bakterienspezies (Hof et al. 2009, Smith et al. 2010)

Bakterium	% der Fälle	Sauerstofftoleranz	Gram-Färbung	Morphologie
Staphylococcus aureus	51.4	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Pseudomonas aeruginosa	35.2	Aerob	-	Stäbchen
Proteus mirabilis	24.6	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Escherichia coli	10.9	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Enterokokken spp.	10.6	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Koagulasenegative Staphylokokken	9.5	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Enterobacter spp.	6.0	Anaerob	-	Stäbchen
Klebsiella spp.	5.6	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Streptococcus agalactiae	4.9	Fakultativ anaerob	+	Kokken
G-Streptokokken	4.9	Fakultativ anaerob	+	Kokken
MRSA	4.6	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Serratia marcescens	4.2	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Acinetobacter spp.	3.9	Aerob	-	Stäbchen
Morganella morganii	3.5	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Prevotella spp.	2.5	Anaerob	-	Stäbchen
Citrobacter spp.	2.5	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Vergrünende Streptokokken	2.5	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Bacteroides spp.	2.1	Aerob	-	Stäbchen
Stenotrophomonas maltophilia	2.1	Aerob	-	Stäbchen
Alcaligenes spp.	2.1	Aerob	-	Stäbchen
Koagulasenegative Streptokokken	1.4	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Peptostreptokokken spp.	1.1	Anaerob	+	Kokken
Fusobacterium spp.	1.1	Anaerob	-	Stäbchen
C-Streptokokken	1.1	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Streptococcus pneumonia	0.7	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Streptococcus pyogenes	0.7	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Staphylokokken spp.	0.7	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Nichthämolisierende Streptokokken	0.7	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Aeromonas hydrophila	0.2	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Eikenella corrodens	0.2	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Providencia stuartii	0.2	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Haemophilus parainfluenzae	0.2	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Moraxella catarrhalis	0.2	Aerob	-	Kokken
Capnocytophaga	0.2	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen
Streptococcus gordonii	0.2	Fakultativ anaerob	+	Kokken
Proteus vulgaris	0.2	Fakultativ anaerob	-	Stäbchen

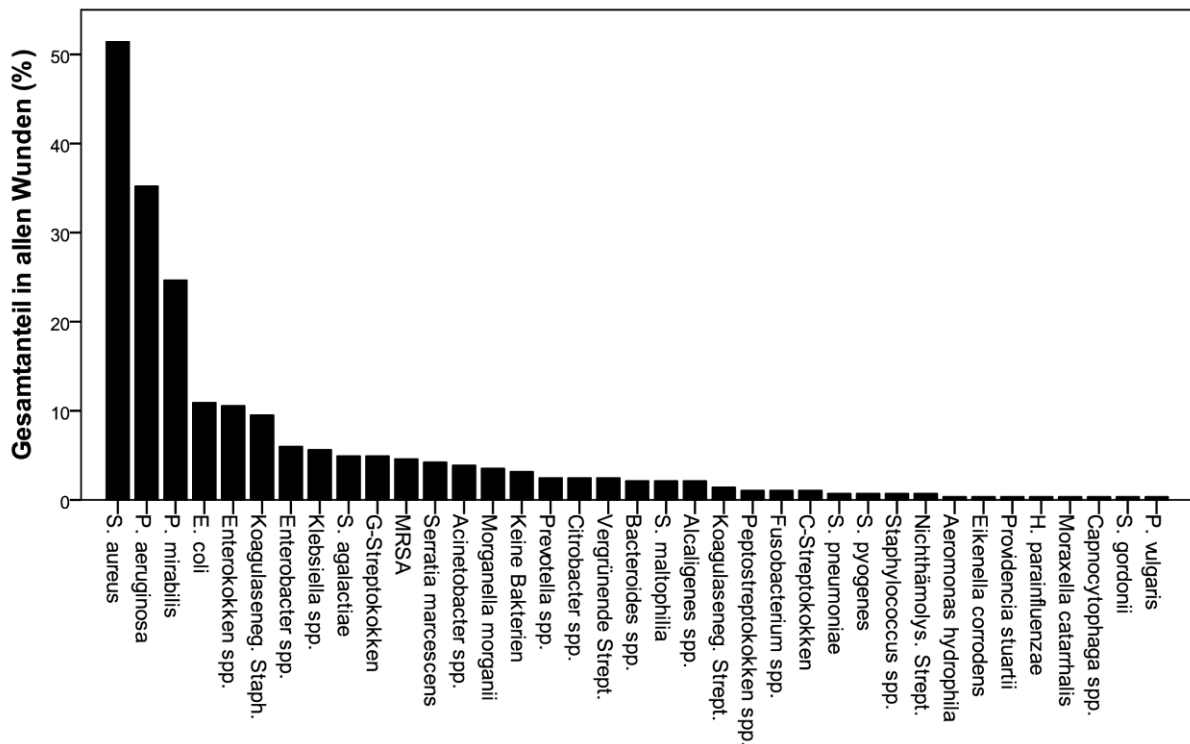


Abbildung 14 - Darstellung des Anteils der erfassten Bakterienspezies im Gesamtkollektiv (n = 284)

5.2 Korrelation zwischen bakterieller Besiedlung und Wundmerkmalen

Bei den folgenden Statistiken werden stets die vier häufigsten Keime analysiert, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Dazu zählen die Keime *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* und *Escherichia coli*.

Da es sich bei mehr als der Hälfte der erhobenen Patientendaten um Mehrfachmessungen handelt, wird für die Auswertung auf Wundebene die verallgemeinerte Schätzungsgleichung genutzt. Bei Betrachtung der abhängigen Variable "Bakterium vorhanden/nicht vorhanden" wurde mit dem binär logistischen Modelltyp gearbeitet. Durch Einbezug exponentieller Parameterschätzer wurde die Odds Ratio (OR) und ihr 95% Konfidenzintervall bestimmt. Für die Berechnung der OR wurde als Referenzwert = 0 ("Merkmal nicht vorhanden") definiert. Der Begriff "Odds" (engl. *Chance*) wird im Weiteren zur Beschreibung der Ergebnisse verwendet. Damit ist die Wahrscheinlichkeit einer Keimbesiedlung gegenüber der Wahrscheinlichkeit, nicht mit dem untersuchten Keim besiedelt zu sein, gemeint. Beispielsweise im Falle einer Odds = 2 ist die Wahrscheinlichkeit, vom Keim besiedelt zu sein, 2-fach erhöht gegenüber der Wahrscheinlichkeit, nicht von diesem Keim besiedelt zu sein.

Metrisch skalierte Daten (Wundgröße, NRS, Alter) wurden zunächst mithilfe eines Boxplots explorativ analysiert und fließen bei der verallgemeinerten Schätzungsgleichung als Kovariaten (= metrische Einflussvariablen) ein. Die Werte der Wundgröße wurden für die verallgemeinerte Schätzungsgleichung transformiert (logarithmiert), da sich die Verteilung im Boxplot schief darstellt.

Binäre (Mazeration, Fötur) und ordinal skalierte Daten (Rötung, Belag, Exsudat) werden als Faktoren (= kategoriale Einflussvariablen) betrachtet.

5.2.1 Bakterien und Wundgröße

Zunächst wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedlung und der Größe einer Wunde besteht. Dafür wurden zwei sinnvoll gewählte Wundgrößen vergleichend gegenübergestellt: eine Wundgröße von 20cm² (ca. 75. Perzentil) gegenüber einer Wundgröße von 6cm² (ca. Median).

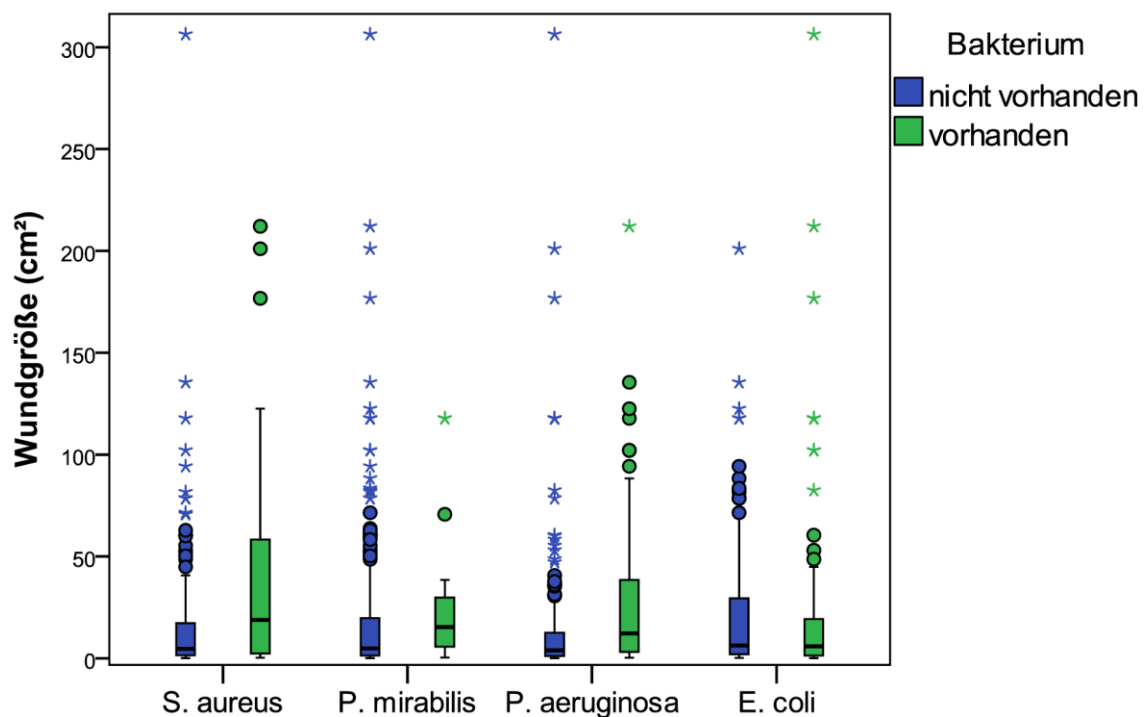


Abbildung 15 – Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Wundgröße (cm²) in Abhängigkeit von der bakteriellen Besiedlung (n = 284)

Da sich die Boxplots hinsichtlich der statistischen Auswertung deutlich schief darstellten, wurden die Werte für die Wundgrößen logarithmiert.

Es besteht ein statistisch signifikanter ($p = 0.03$) Zusammenhang zwischen Wundgröße und *P. mirabilis* Besiedlung bei einem OR von 1.018.

Tabelle 5 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterienbesiedlung und Wundgröße

	Variable	β	OR	(95% KI OR)		p-Wert
<i>P. mirabilis</i>	ln (Wundgröße) (pro cm ²)	0.015	1.015	1.001	1.029	0.03
	Wundgröße: 20 vs. 6 cm²		1.018*	1.001*	1.035*	
<i>S. aureus</i>	ln (Wundgröße) (pro cm ²)	-0.003	0.997	0.989	1.004	0.402
	Wundgröße: 20 vs. 6 cm ²		0.996*	0.987*	0.995*	
<i>P. aeruginosa</i>	ln (Wundgröße) (pro cm ²)	0.009	1.009	0.997	1.021	0.127
	Wundgröße: 20 vs. 6 cm ²		1.01*	0.996*	1.026*	
<i>E. coli</i>	ln (Wundgröße) (pro cm ²)	0.003	1.003	0.996	1.010	0.406
	Wundgröße: 20 vs. 6 cm ²		1.004*	0.995*	1.012*	

ln – natürlicher Logarithmus, OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall, β – Regressionskoeffizient

* Rücktransformation vom logarithmischen zum ursprünglichen Maß für einen sinnvollen Kontrast

Bedeutsamer Kontrast für Wundgröße: 20cm² (ca. 75. Perzentil) vs. 6cm² (ca. Median)

5.2.2 Bakterien und Schmerz

Es wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen angegebenem Schmerz in NRS-Einheit (0 - 10) und bakterieller Besiedlung besteht.

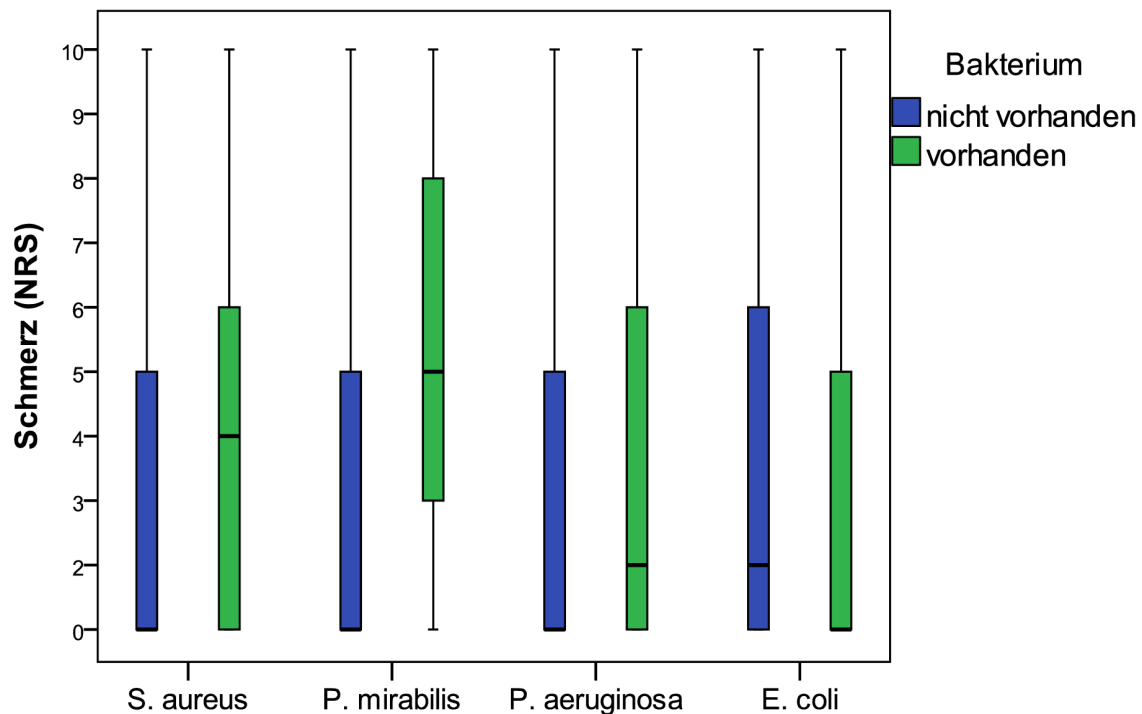


Abbildung 16 – Boxplot zur Darstellung der Verteilung der angegebenen Wundschmerzen (NRS) in Abhängigkeit von der bakteriellen Besiedlung (n = 219)

Bei *E. coli* zeigt sich ein hochsignifikanter p-Wert (<0.001). Steigt die NRS um eine Einheit an, steigt auch die Odds einer Besiedlung mit *E. coli* um etwa 30% an (OR = 1.293).

Eine weitere signifikante Beziehung ($p = 0.033$) zwischen Besiedlung und Schmerz lässt sich bei *S. aureus* feststellen. Die OR beträgt etwa 0.9. Je höher die NRS ansteigt, desto geringer liegt die Odds einer *S. aureus*-Besiedlung der Wunde.

Tabelle 6 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterienbesiedlung und Schmerz (NRS)

	Schmerz (NRS)					p-Wert
	Median	Mittelwert (SD)	OR	(95% KI OR)		
<i>S. aureus</i>	0	2.01 (2.8)	0.886	0.793	0.99	0.033
<i>P. mirabilis</i>	4	3.59 (3.32)	1.138	0.988	1.311	0.073
<i>P. aeruginosa</i>	2	3.03 (3.35)	1.071	0.941	1.219	0.3
<i>E. coli</i>	5	5.21 (3.34)	1.293	1.128	1.481	<0.001

5.2.3 Bakterien und Mazeration von Wundrand/Wundumgebung

Im Folgenden wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der bakteriellen Besiedlung und einer vorhandenen Mazeration des Wundrandes bzw. der Wundumgebung besteht.

Es besteht ein statistisch sehr signifikanter ($p=0.004$) Zusammenhang zwischen Mazeration des Wundrandes und einer Besiedlung mit *P. aeruginosa*. Bei mazerierten Wunden besteht eine etwa 2.8fach erhöhte Odds für eine Besiedlung mit *P. aeruginosa*.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mazeration der Wundumgebung und bakterieller Besiedlung konnte nicht ermittelt werden.

Tabelle 7 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterienbesiedlung und Mazeration des Wundrandes

	Mazeration Wundrand					
	(N) mazeriert		OR	(95% KI OR)		p-Wert
	+	-				
<i>S. aureus</i>	102	44	0.574	0.289	1.141	0.113
<i>P. mirabilis</i>	56	14	1.483	0.536	4.105	0.448
<i>P. aeruginosa</i>	86	14	2.843	1.395	5.793	0.004
<i>E. coli</i>	26	5	1.867	0.535	6.52	0.328

Tabelle 8 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterienbesiedlung und Mazeration der Wundumgebung

	Mazeration Wundumgebung					p-Wert
	(N) mazeriert		OR	(95% KI OR)		
	+	-				
<i>S. aureus</i>	12	134	0.421	0.13	1.356	0.147
<i>P. mirabilis</i>	11	59	1.422	0.526	3.845	0.488
<i>P. aeruginosa</i>	20	80	2.7	0.941	7.747	0.65
<i>E. coli</i>	4	27	1.027	0.331	3.187	0.963

5.2.4 Bakterien und Fötör

Weiterhin wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedlung und vorhandenem Wundgeruch besteht.

Es besteht ein sehr signifikanter statistischer Zusammenhang ($p = 0.001$) zwischen Fötör und *P. mirabilis* mit einer Odds Ratio von etwa 4.7.

Tabelle 9: Bakterienbesiedlung und Fötör

	Fötör					p-Wert
	(N) Fötör		OR	(95% KI OR)		
	auffällig	unauffällig				
<i>S. aureus</i>	31	105	0.838	0.38	1.848	0.662
<i>P. mirabilis</i>	31	34	4.676	1.868	11.707	0.001
<i>P. aeruginosa</i>	31	60	2.217	0.947	5.190	0.067
<i>E. coli</i>	10	16	2.127	0.821	5.512	0.12

5.2.5 Bakterien und Rötung von Wundrand/Wundumgebung

Es wurde evaluiert, ob es einen Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedlung und einer leichten oder starken Rötung gegenüber fehlender Rötung des Wundrandes bzw. der Wundumgebung gibt.

Sowohl der Zusammenhang zwischen Rötung des Wundrandes ($p=0.001$) als auch Rötung der Wundumgebung ($p=0.022$) bei gleichzeitiger Besiedlung durch *P. aeruginosa* ergab signifikante Werte.

Besonders eine starke Rötung des Wundrandes ergab gegenüber fehlender Rötung eine deutliche Odds von rund 5.3, also eine mehr als 5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, von *P.*

aeruginosa besiedelt zu sein gegenüber nicht geröteten Wunden. Eine leichte Rötung des Wundrandes besitzt gegenüber fehlender Rötung eine Odds von etwa 3.5.

Die Odds bei *P. aeruginosa*-Besiedlung beträgt etwa 2.7 sowohl bei leichter als auch bei starker Rötung der Wundumgebung.

Tabelle 10: Bakterienbesiedlung und Rötung des Wundrandes

	Rötung des Wundrandes						p-Wert
	Leichte Rötung			Starke Rötung			
	OR	(95% KI OR)		OR	(95% KI OR)		
<i>S. aureus</i>	0.63	0.304	1.305	0.541	0.224	1.306	0.321
<i>P. mirabilis</i>	1.078	0.425	2.575	0.926	0.294	2.919	0.936
<i>P. aeruginosa</i>	3.532	1.557	8.010	5.325	2.12	13.372	0.001
<i>E. coli</i>	1.82	0.376	8.803	2.644	0.42	16.625	0.578

Tabelle 11: Bakterienbesiedlung und Rötung der Wundumgebung

	Rötung der Wundumgebung						p-Wert
	Leichte Rötung			Starke Rötung			
	OR	(95% KI OR)		OR	(95% KI OR)		
<i>S. aureus</i>	0.558	0.289	1.081	0.58	0.211	1.523	0.195
<i>P. mirabilis</i>	1.043	0.42	2.539	1	0.324	3.086	0.995
<i>P. aeruginosa</i>	2.669	1.271	5.601	2.727	1.06	7.015	0.022
<i>E. coli</i>	1.042	0.415	2.617	2.162	0.538	8.68	0.502

5.2.6 Bakterien und Menge von Belag/Exsudat

Im Folgenden wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedlung und Belag- bzw. Exsudatmenge ausgewertet. Die Belag- und Exsudatmenge wurde in leicht, mäßig und stark vorhanden unterteilt und einer nicht vorhandenen Belag- bzw. Exsudatmenge gegenübergestellt.

Erneut zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen *P. aeruginosa*-Besiedlung und den Wundmerkmalen Belagmenge (p=0.031) und Exsudatmenge (p=0.038).

Betrachtet man die Belagmenge, so liegt die Odds Ratio einer Pseudomonasbesiedlung und leicht vorhandener Belagmenge bei 3.1, bei mäßig vorhandener Belagmenge bei 5.7 und bei stark vorhandener Belagmenge bei 2.8 – verglichen mit fehlendem Belag als Referenzgröße.

Bei Betrachtung der Exsudatmenge liegt die Odds für eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* und leichtes Exsudat bei 2.8, mäßiges Exsudat bei 3.9 und starkes Exsudat bei 11.4. Auch hier wurde fehlendes Exsudat als Referenzwert gewählt.

Tabelle 12: Bakterienbesiedlung und Belagmenge

	Belagmenge (quantitativ)									p-Wert
	Leicht vorhanden			Mäßig vorhanden			Stark vorhanden			
	OR	(95% KI OR)		OR	(95% KI OR)		OR	(95% KI OR)		
<i>S. aureus</i>	0.518	0.233	1.145	0.453	0.171	1.198	0.241	0.04	1.455	0.255
<i>P. mirabilis</i>	2.333	0.685	7.945	3.267	0.873	12.233	3.5	0.485	25.271	0.361
<i>P. aeruginosa</i>	3.101	1.178	8.16	5.667	1.798	17.864	2.833	0.427	18.816	0.031
<i>E. coli</i>	1.931	0.478	7.657	4.660	0.874	24.853	3.8	0.289	49.949	0.14

Tabelle 13: Bakterienbesiedlung und Exsudatmenge

	Exsudatmenge (quantitativ)									p-Wert
	Leicht vorhanden			Mäßig vorhanden			Stark vorhanden			
	OR	(95% KI OR)		OR	(95% KI OR)		OR	(95% KI OR)		
<i>S. aureus</i>	0.774	0.358	1.673	0.963	0.351	2.642	0.722	0.188	2.768	0.83
<i>P. mirabilis</i>	1.046	0.394	2.777	1.371	0.398	4.723	2.667	0.685	10.387	0.43
<i>P. aeruginosa</i>	2.84	0.976	8.264	3.9	1.12	13.569	11.4	2.171	60.28	0.038
<i>E. coli</i>	1.782	0.39	8.14	1.74	0.418	7.235	4.833	1.312	17.812	0.112

5.2.7 Bakterien und Wundgrundfarbe (qualitative Analyse)

Es ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen bakterieller Besiedlung und prozentualem Anteil einer Wundgrundfarbe.

Tabelle 14: Bakterienbesiedlung und Wundgrundfarben

	Wundgrund: Anteil rot (%)												
	20%			40%			60%			80%			
	OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		p-Wert
<i>S. aureus</i>	0.531	0.213	1.325	0.397	0.147	1.077	0.873	0.35	2.18	0.978	0.406	2.353	0.181
<i>P. mirabilis</i>	1.057	0.454	2.462	0.914	0.293	2.85	0.685	0.271	1.734	1.088	0.429	2.76	0.373
<i>P. aeruginosa</i>	0.773	0.341	1.752	0.683	0.269	1.735	0.739	0.291	1.878	0.946	0.365	2.447	0.14
<i>E. coli</i>	1.411	0.458	4.335	1.004	0.299	3.373	0.612	0.201	1.862	0.571	0.176	1.859	0.65
	Wundgrund: Anteil gelb (%)												
	20%			40%			60%			80%			
	OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		p-Wert
<i>S. aureus</i>	0.594	0.238	1.481	0.603	0.264	1.378	0.27	0.098	0.743	0.316	0.119	0.838	0.114
<i>P. mirabilis</i>	3.703	1.014	13.53	1.9	0.499	7.231	2.28	0.497	10.465	3.8	0.911	15.85	0.245
<i>P. aeruginosa</i>	3.896	1.462	10.39	3.429	1.23	9.559	2.88	0.994	8.345	3.086	1.056	9.014	0.15
<i>E. coli</i>	1.934	0.509	7.351	2.0	3.64	10.97	3.015	0.561	16.188	5.395	0.883	32.96	0.534
	Wundgrund: Anteil grün (%)												
	20%			40%			60%			80%			
		(95% KIOR)			(95% KIOR)			(95% KIOR)			(95% KIOR)		p-Wert
<i>S. aureus</i>	0.548	0.179	1.679	1.315	0.226	7.663	-	-	-	-	-	-	0.568
<i>P. mirabilis</i>	1.326	0.482	3.648	0.746	0.079	7.019	-	-	-	-	-	-	0.832
<i>P. aeruginosa</i>	3.056	1.032	9.049	2.865	0.515	15.929	-	-	-	-	-	-	0.102
<i>E. coli</i>	0.661	0.092	4.765	1.983	0.205	19.15	-	-	-	-	-	-	0.759
	Wundgrund: Anteil schwarz (%)												
	20%			40%			60%			80%			
	OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		OR	(95% KIOR)		p-Wert
<i>S. aureus</i>	0	0	0	0.889	0.055	14.38	0	0	0	0	0	0	0.934
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	3.060	0.186	50.255	0	0	0	0	0	0	0.434
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	1.776	0.106	29.619	0	0	0	0	0	0	0.689
<i>E. coli</i>	0	0	0	8.067	0.473	137.7	0	0	0	0	0	0	0.149

5.2.8 Bakteriensumme und Wundgrundfarbe

Im Folgenden wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Bakterienspezies auf einer Wunde und dem Farbanteil des Wundgrunds besteht. Das Spektrum der Anzahl der Bakterienspezies erstreckte sich von 0 Keimen bis 6 Keimen pro Wunde. Da die Zielgröße "Bakteriensumme" nur 7 Ausprägungen hat (0 - 6 Keime pro Wunde), konnte keine lineare Modellierung der verallgemeinerten Schätzungsgleichung erfolgen, also keine Bewertung einer statistischen Signifikanz und Relevanz ermittelt werden. Stattdessen wurde die Bakteriensumme im Zusammenhang mit der Quantität der Wundgrundfarbe beschrieben und graphisch dargestellt.

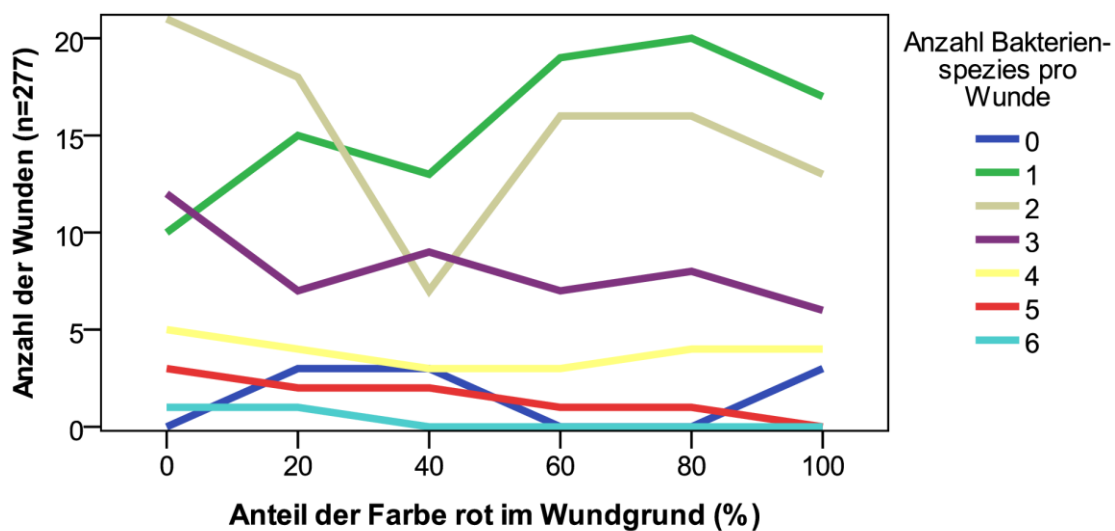


Abbildung 17: Bakteriensumme und Anteil der Farbe rot im Wundgrund

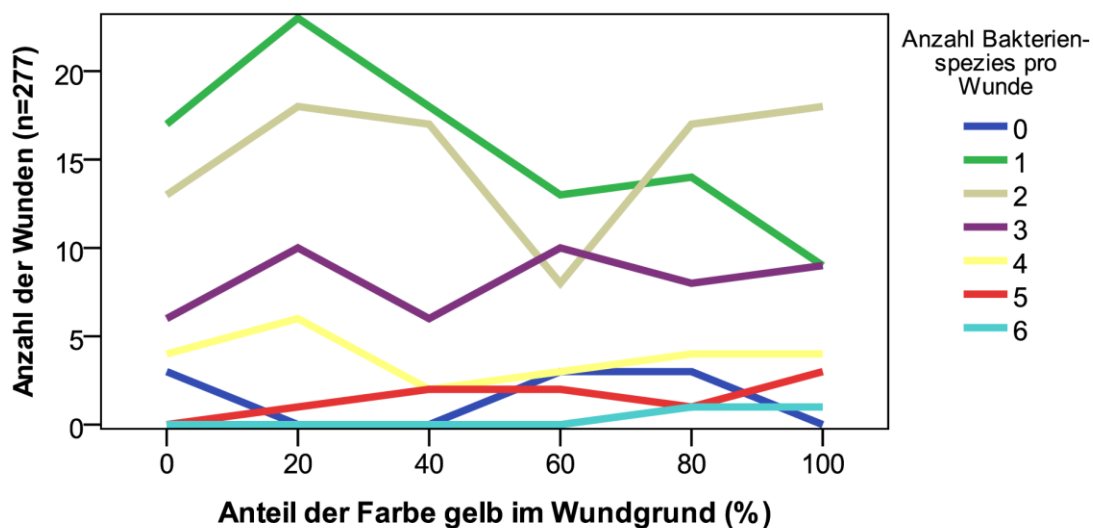


Abbildung 18: Bakteriensumme und Anteil der Farbe gelb im Wundgrund

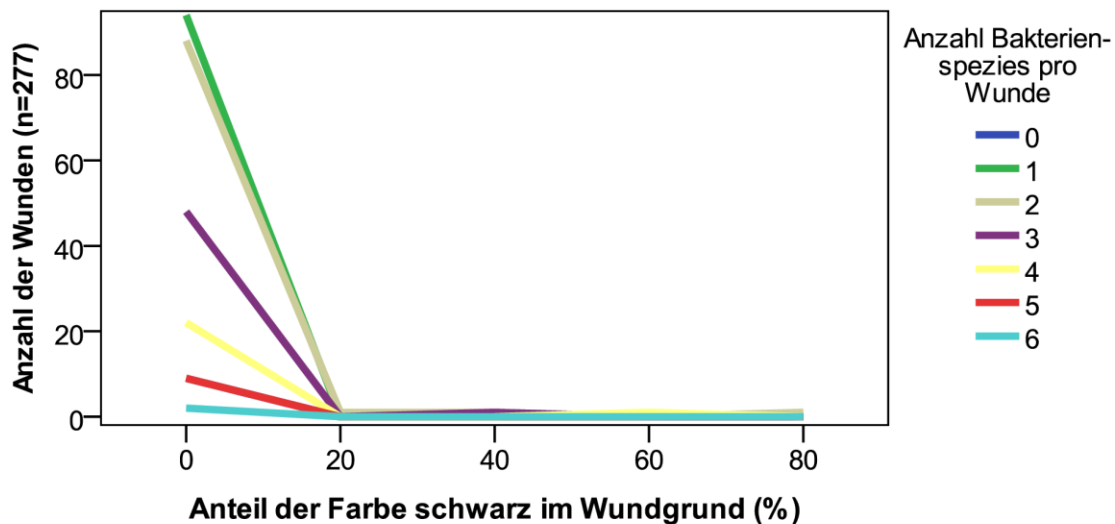


Abbildung 19: Bakteriensumme und Anteil der Farbe schwarz im Wundgrund

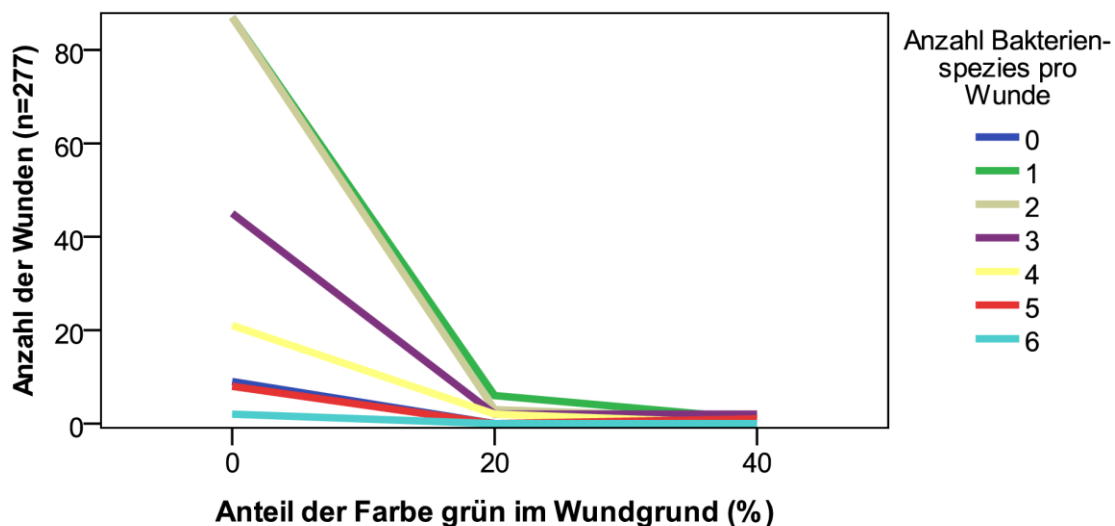


Abbildung 20: Bakteriensumme und Anteil der Farbe grün im Wundgrund

Insbesondere bei Betrachtung der Wundgrundfarben schwarz und grün wird eine Bewertung erschwert, da diese Farbanteile sehr selten in den Wunden vorzufinden waren. In diesen Fällen ist keine Aussage über gehäuftes Auftreten in Abhängigkeit von der Summe der vorgefundenen Bakterienspezies zu treffen. Auch bei Betrachtung der Wundgrundfarben rot und gelb sind keine nennenswerten auffälligen Verteilungen in Abhängigkeit von der Bakteriensumme zu erkennen. Außerdem beherbergten insgesamt 66.8% der Patienten einen oder zwei Bakterienspezies pro Wunde, die Auswertung der anderen Bakteriensummen ist also auf Grund niedriger Fallzahlen zusätzlich erschwert. Einzig der Verlauf für Wunden mit einer einzigen Bakterienspezies weist eine leichte erkennbare Tendenz auf: Je mehr Rotanteil in der Wunde vorzufinden ist, desto größer die Anzahl der Wunden mit nur einer Spezies; je mehr Gelbanteil in der Wunde, desto kleiner dieser Anteil.

5.3 Demographische Analyse: bakterielle Besiedlung und Patientenalter

Zusätzlich zur Analyse der bakteriellen Besiedlung und der Wundmerkmale wurde mithilfe der verallgemeinerten Schätzungsgleichung überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den am häufigsten vorkommenden Bakterien und dem Alter der Patienten besteht.

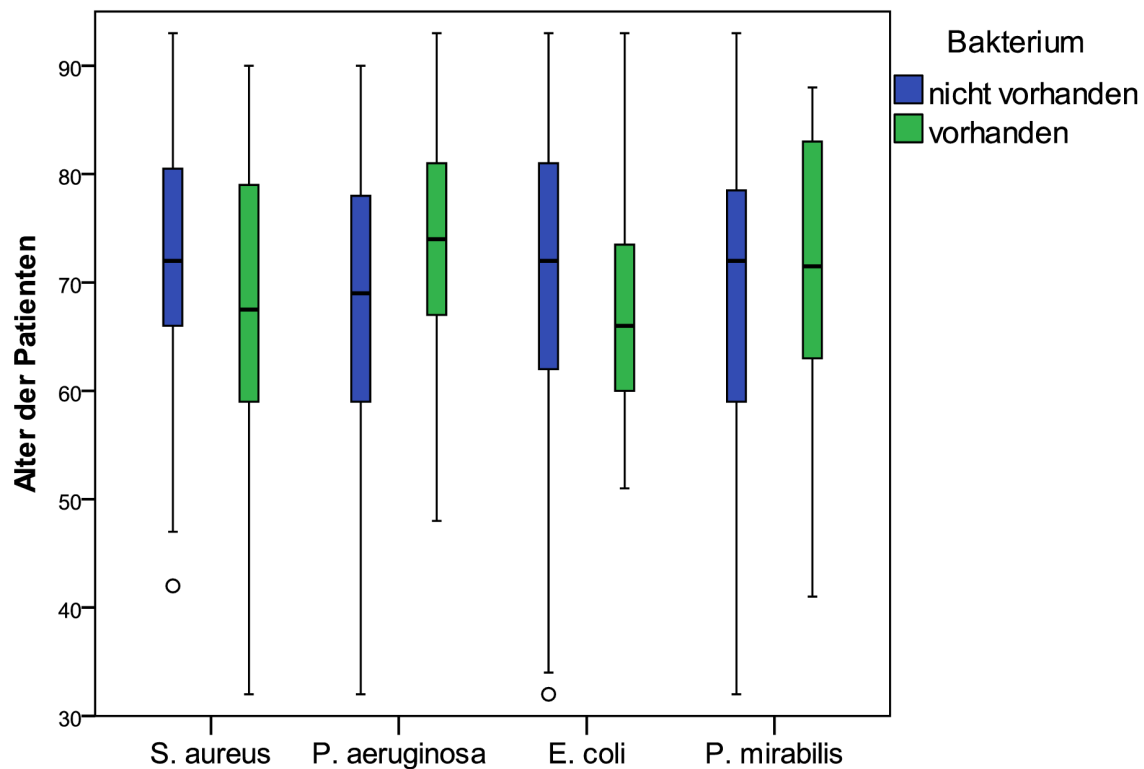


Abbildung 21 – Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Patientenalters im Zusammenhang mit der Keimbefestigung ($n = 284$)

Im Mittel waren Patienten, deren Wunden mit *S. aureus* besiedelt waren, 68.5 Jahre alt (95% KI 66.4 - 70.6). In den Fällen, in denen keinerlei *S. aureus* in der Wunde ermittelt wurde, betrug das mittlere Alter 72.2 Jahre (95% KI 70.4 - 74).

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter und Besiedlung durch *S. aureus* ($p = 0.06$) bei einer OR von 0.974 (95% KI 0.974 - 1.001).

Patienten, in deren Wunden eine *P. mirabilis*-Besiedlung detektiert wurde, waren im Mittel 72.3 Jahre alt (95% KI 69.8 - 74.9), wohingegen Patienten ohne *P. mirabilis*-Nachweis ein mittleres Alter von 69.6 Jahren hatten (95% KI 67.9 - 71.3). Es konnte ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Patientenalter und *P. mirabilis*-Besiedlung nachgewiesen werden ($p = 0.337$, OR = 0.981, 95%KI = 0.942 - 1.021).

Das mittlere Alter von Patienten mit *E. coli*-Nachweis betrug 67.5 Jahre (95% KI = 63.6 - 71.4) und bei fehlender Besiedlung 70.6 Jahre (95% KI = 69.1 - 72.2). Auch hier konnte kein statis-

tisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und Besiedlung mit *E. coli* ermittelt werden ($p = 0.201$, $OR = 1.022$, $95\% \text{ KI} = 0.989 - 1.056$).

Das mittlere Alter der Patienten, deren Wunden mit *P. aeruginosa* besiedelt waren, betrug 73.6 Jahre ($95\% \text{ KI} = 71.7 - 75.6$). Im Vergleich dazu waren die Patienten ohne *P. aeruginosa*-Besiedlung im Mittel 68.4 Jahre alt ($95\% \text{ KI} = 66.5 - 70.2$). Ausschließlich in diesem Fall konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Wundbesiedlung durch *P. aeruginosa* und Patientenalter bei einem $p\text{-Wert} = 0.027$ und einer $OR = 0.961$ ($95\% \text{ KI} = 0.928 - 0.996$) ermittelt werden.

5.4 Bakterielle Besiedlung und Wundverlauf

In die folgenden Auswertungen wurden Daten von 10 Patienten eingeschlossen, deren Wunden eine repräsentative Anzahl von mikrobiologischen Untersuchungen ($\geq 5x$) in den Jahren 2010 – 2015 erhalten hatte. Es wurde stets dieselbe Wunde untersucht. Daraus ergaben sich insgesamt 62 Termine, an denen Wundabstrichentnahmen erfolgten. Ziel der folgenden deskriptiven Analyse war die Untersuchung einer Veränderung bzw. eines Bestehenbleibens des Keimspektrums im Verlauf. Analog zu den vorangegangenen statistischen Auswertungen wurden ausschließlich die vier häufigsten Keime untersucht.

Die Tage, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen lagen, erstreckten sich bei den Probanden von 25 bis 858 Tagen. Der Mittelwert lag bei 165.8 Tagen ($SD = 162.7$), der Median bei 117 Tagen zwischen zwei Terminen. Die bei dieser Analyse betrachteten Patienten wurden im Mittel an 6.4 Terminen untersucht (5 - 13 Termine pro Patient).

Tabelle 15 - Legende zu Tabelle 16

Abkürzung	Bakterienspezies
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PM	<i>Proteus mirabilis</i>
EC	<i>Escherichia coli</i>

Tabelle 16 - Überblick der longitudinal untersuchten Patientenpopulation bei Betrachtung der 4 häufigsten Keime und bei Vorhandensein von mindestens 5 Wundabstrichen derselben Wunde. Jede Farbe in Kombination mit einer Abkürzung (s. Tabelle 15 - Legende) kodiert im Zusammenhang mit dem darüberstehenden Datum eine zu dem Zeitpunkt detektierte Bakterienspezies.

Prbd.-Nr.	Abstrichentnahmedatum mit mikrobiologischem Ergebnis						
2	31.05.2010	17.12.2010	11.02.2011	18.07.2011	17.02.2012	22.05.2012	30.11.2012
					PA		
	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
	07.01.2013	15.03.2013	08.07.2013	19.08.2013	13.09.2013	11.11.2013	
	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
10	19.07.2010	28.02.2011	14.11.2011	16.12.2013	07.07.2014		
	PM		PM	PM	PM		
	PA	PA		PA			
	SA						
16	13.08.2010	01.10.2010	06.05.2011	17.06.2011	08.06.2012	19.04.2013	
	PM	PM	PM	PM	PM	PM	
			SA		SA		
26	06.09.2010	28.01.2011	27.05.2011	05.12.2011	15.04.2013		
	EC	EC	EC	EC	EC		
	PA			PA			
				SA	SA		
27	06.09.2010	06.12.2010	21.02.2011	23.05.2011	22.08.2011	27.01.2012	
	PM			PM	PM	PM	
	SA	SA	SA	SA	SA	SA	
28	10.09.2010	29.11.2010	21.02.2011	09.05.2011	13.09.2013		
	PM						
31	27.09.2010	09.05.2011	10.06.2011	04.11.2011	09.01.2012		
	PA	PA	PA				
	SA		SA				
32	01.10.2010	17.12.2010	18.03.2011	20.05.2011	20.06.2011	02.07.2012	
	PA	PA	PA			SA	
37	24.01.2011	23.09.2011	28.11.2011	27.04.2012	09.07.2012		
	PA	PA	PA	PA	PA		
38	07.01.2011	30.05.2011	10.10.2011	12.03.2012	15.10.2012	07.01.2013	
	PM	PM	PM	PM	PM	PM	
	PA	PA	PA	PA	PA	PA	

Bei 9 von 10 Wunden, die im zeitlichen Verlauf untersucht wurden, konnten mehrmals dieselben Bakterienspezies in aufeinanderfolgenden Abstrichentnahmen identifiziert werden. Anhand der Tabelle 14 wird ersichtlich, dass bei 3/7 Patienten, in deren Wunde im Laufe der Zeit *S. aureus* detektiert wurde, eine Persistenz der *S. aureus*-Besiedlung über 1-2 Jahren hinweg festgestellt werden konnte (Prbd.-Nr. 2; 26; 27). In 5/7 Untersuchungen der Wunden, die von *P. aeruginosa* besiedelt waren, konnte eine Persistenz des Keims von 7 Monaten bis 2 Jahren

ermittelt werden (Prbd.-Nr. 10; 31; 32; 37; 38). Nur eine der Wunden, die im zeitlichen Verlauf analysiert wurden, war mit *E. coli* besiedelt; dort persistierte der Keim über den gesamten Beobachtungszeitraum von ca. 2.5 Jahren (Prbd.-Nr. 26). Bei 4/5 Patienten, in deren Wunde eine *P. mirabilis*-Besiedlung festgestellt wurde, persistierte der Keim 7 Monate bis ca. 3 Jahre (Prbd.-Nr. 10; 16; 27; 38).

6 Diskussion

In nahezu jeder sekundär heilenden Wunde kann eine Vielzahl von Mikroorganismen nachgewiesen werden (Dissemond 2014). Bakterien können sowohl in der Genese des chronischen Ulcus als auch als Komplikation von erheblicher Bedeutung sein (Sondermann und Dissemond 2014). Da die therapeutische Bedeutung von Bakterien in chronischen Wunden in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus rückt, wird diskutiert, ob eine Wundbesiedlung bzw. -infektion sowohl klinisch als auch mikrobiologisch charakterisiert werden sollte (Dissemond 2014, Rondas et al. 2015). Obwohl der mikrobiologische Wundabstrich und eine detaillierte Beschreibung chronischer Wunden durch Fachärzte zur täglichen Routine gehören, liegen bisher noch keine konkreten Studien über den Zusammenhang zwischen der bakteriellen Besiedlung und der Vielzahl an Merkmalen einer Wunde vor.

Im Zentrum der Arbeit steht die Betrachtung der Keimbesiedlung und der wundbezogenen Parameter. In der Vergangenheit wurde in verschiedenen Studien die Infektion einer chronischen Wunde zumeist als eigene Entität wahrgenommen, ohne Betrachtung der konkreten bakteriellen Verursacher derselben. So ermittelten beispielsweise Gardner et al. einen Zusammenhang zwischen mikrobiologisch nachgewiesener Wundinfektion (definiert als Keimlast $>10^5/\text{g}$ Gewebe) und Wundmerkmalen wie bröckelige, Granulationsgewebe, Fötor, Mazeration, verzögerter Wundheilung und Exsudat (Gardner et al. 2001). Allerdings wird auf die einzelnen Bakterienspezies nicht eingegangen.

In anderen Publikationen gibt es nur vereinzelt Hinweise auf Zusammenhänge zwischen einigen Wundmerkmalen, bspw. Wundgröße, und bakterieller Besiedlung (Gjødtsbøl et al. 2006, Jockenhöfer et al. 2013). Ebenso existieren Studien, die eine Korrelation zwischen bakterieller Besiedlung bzw. Wundmerkmalen und der Dauer der Wundheilung untersuchen. Da ein Bedarf an Studien besteht, die die klinischen Zeichen und Symptome chronischer Wunden validieren, sollen durch diese Arbeit weitere Charakteristika chronischer Wunden analysiert werden und in Zusammenhang mit dem bakteriellen Spektrum gebracht werden. Damit soll ein Ausblick auf prognostische und therapeutische Maßnahmen geboten und ein Anstoß für weitere Studien in dieser Hinsicht gegeben werden.

6.1 Diskussion der Methode und limitierende Faktoren

6.1.1 Datenerhebung

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden alle Patientendaten mithilfe der elektronischen Patientendatenbank x.isynet erhoben. Die Dokumentationen der Anamnese und Untersuchung durch dermatologische Fachärzte wurden dort als Freitext in den jeweiligen Patientenakten festgehalten. Es wurde kein standardisierter ausführlicher Anamnesebogen dafür verwendet, was grundsätzlich zu lückenhaften Befunden führen kann. Ausschließlich die Lokalisation und Art der chronischen Wunde wurden bei jeder Abstrichentnahme durch die Wundschwestern mithilfe eines Formulars festgehalten (siehe Anhang). Beispielsweise kann dadurch nicht geklärt werden, ob ein Diabetes mellitus bei einem Patienten ausgeschlossen ist, wenn diese Diagnose nicht in seiner Dokumentation zu finden ist - ebenso gut könnte dies nicht erfragt bzw. untersucht worden sein. Allerdings konnten vergleichbare Werte (27.2% vs. 33%) im Anteil der Diabeteserkrankungen bei Patienten mit chronischen Wunden in der Studie von Jockenhöfer et al. ermittelt werden (Jockenhöfer et al. 2014b). Es wurden jedoch bei der Auswertung der Patientenakten auch Lücken bei verschiedenen Faktoren der Wundmerkmale ersichtlich; insbesondere zum Schmerz wurden nur 77.1% der Patienten befragt.

Anhand der vorliegenden Patientenakten ließen sich einige weitere potentiell bedeutsame Faktoren nicht ermitteln. Beispielsweise waren die Daten im Hinblick auf den Wundbeginn und somit die Wunddauer häufig entweder lückenhaft oder ungenau und konnten nicht in die Auswertungen einfließen. Margolis et al. ermittelten, dass die bisherige Wunddauer einen Einfluss auf den Verlauf und die Heilungstendenz der Wunde hat (Margolis et al. 2002). Ob die bakterielle Besiedlung mit dem klinischen Outcome der Ulcera assoziiert ist, ist bisher nicht definiert: Laut Jockenhöfer et al. existiert eine signifikante positive Korrelation ($p < 0.001$) zwischen Wunddauer und *P. aeruginosa*-Besiedlung (Jockenhöfer et al. 2013). Ebenso fanden Gjødsbøl et al. einen Zusammenhang zwischen Wunddauer und *P. aeruginosa* (Gjødsbøl et al. 2006). Davies et al. sowie Moore et al. ermittelten jedoch keinerlei Einfluss der bakteriellen Besiedlung in venös bedingten Ulcera auf die Wunddauer oder Heilungstendenz (Davies et al. 2007, Moore et al. 2010). Die klinische Relevanz des bakteriellen Spektrums in diesem Kontext bleibt unklar und bedarf weiterer Analysen, um die Notwendigkeit sowie klinische und diagnostische Konsequenz von mikrobiologischen Untersuchungen chronischer Ulcera zu unterstützen (Moore et al. 2010, Rondas et al. 2015).

Weiterhin war die Datenlage zu den verschiedenen Therapien unbefriedigend wegen Unvollständigkeit, Unklarheit über die Compliance und unübersichtlicher Vielzahl. Zu den Therapieformen zählen verschiedenste Wundauflagen und manuelle Anwendungen der behandelten

chronischen Wunden. Zusätzlich erfolgte bei einigen Patienten eine weitere Medikation mit Antibiotika, Antikoagulanzen, Steroiden, Analgetika und anderen Arzneimitteln. So führen beispielsweise systemische Glucocortikoide zu einer Suppression der Proliferation von Fibroblasten und Kollagensynthese (Franz et al. 2007). Auch nicht-steroidale Antirheumatika wirken sich durch antiproliferative Effekte wie verzögerte Angiogenese und Epithelisierung negativ auf die Wundheilung aus (Krischak et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit gab es keinerlei Ein- oder Ausschlusskriterien in Bezug auf die Therapie. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Therapie Einfluss auf die bakterielle Besiedlung hatte. In bisherigen Studien konnte ein maßgeblicher Einfluss der wundbezogenen therapeutischen Maßnahmen auf das bakterielle Spektrum nachgewiesen werden (Jockenhöfer et al. 2013, Wolcott 2015).

Ebenso wurden potentielle Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Übergewicht nicht erfasst und konnten nicht in die Analysen einfließen. So führt Nikotinabusus zu einer Beeinträchtigung der Neutrophilen- und Makrophagenfunktion (Guo und DiPietro 2010), einem verminderten Sauerstoffangebot und erhöhten Anteil von Sauerstoffradikalen im Blut (Sørensen et al. 2009). Alkoholkonsum kann das Immunsystem schwächen und die Inzidenz von Wundinfektionen erhöhen (Szabo und Mandrekar 2009). Ebenso werden bei Übergewicht gehäuft infektiöse Komplikationen bei postoperativen Wunden beobachtet, was sich auf eine reduzierte Mikroperfusion subkutaner Gewebe zurückführen lässt (Anaya und Dellinger 2006).

Die in dieser Studie an der Klinik für Hautkrankheiten in Jena untersuchten Patientenfälle unterliegen möglicherweise einem selektiv bedingten Einfluss. So stellt die Patientenauswahl über die ambulante Wundsprechstunde, bezogen auf die Gesamtheit aller Patienten, eine spezielle Gruppe dar. Dort werden insbesondere Patienten mit Ulcera cruris behandelt. Dagegen werden schwerwiegende Fälle diabetischer Fußulcera überwiegend in der Fußambulanz der Klinik für Innere Medizin III in Jena behandelt. In Deutschland werden laut aktueller epidemiologischer Analysen knapp 70% der Patienten mit Ulcus cruris von ihren Hausärzten betreut (Heyer et al. 2016).

6.1.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Auswahl der Wunden

In die vorliegende Studie wurden 107 Patienten einbezogen, die unter therapieresistenten chronischen Wunden litten und sich aus diesem Grunde in der Wundsprechstunde in der Klinik für Hautkrankheiten Jena vorstellten. Die Patienten erklärten sich bereit, an der Wundstudie teilzunehmen. Da mehrere mikrobiologische Wundabstriche derselben Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten vorlagen, ergaben sich im Ganzen 284 Patientendaten.

Im Kontext der Literaturlage erscheint die Größe des erfassten Kollektivs zunächst als angemessen, um eine Aussage über bakterielle Besiedlung und Wundmorphologie zu treffen. Auf vergleichbare Studien wird später im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse eingegangen. Dabei sind insbesondere Studien von Rondas et al. sowie Jockenhöfer et al. von Bedeutung. Die Fallzahl in der niederländischen Studie von Rondas et al., die der Frage nachgeht, ob ein Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedlung und Infektionszeichen einer chronischen Wunde besteht, betrug 192 Patienten und insgesamt 211 Wundabstriche (Rondas et al. 2015). In eine andere retrospektive 10-Jahres-Analyse aus Deutschland von Jockenhöfer und Dissemond wurden 100 Patienten einbezogen, um das Keimspektrum zu überprüfen (Jockenhöfer et al. 2014a).

Das durchschnittliche Alter betrug 68.8 Jahre. In vergleichbaren Studien, die sich mit der bakteriellen Besiedlung auf chronischen Wunden beschäftigen, wurden ähnliche Mittelwerte des Alters erhoben (Jockenhöfer et al. 2013, Jockenhöfer et al. 2014b, Körber et al. 2010). Ein Lebensalter >65 Jahre gilt als Risikofaktor bei der Entstehung von Ulcera (Meybohm 2016). Der Anteil an weiblichen und männlichen Patienten ist verhältnismäßig ausgeglichen (w:m = 43% : 57%) und ebenso vergleichbar mit dem Anteil der Geschlechter in den genannten Studien. Über einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Entstehung eines Ulcus besteht bisher Uneinigkeit: Laut Tzaneva et al. und Margolis et al. gilt das männliche Geschlecht eines Patienten als signifikanter Risikofaktor für die wiederkehrende Entwicklung chronischer Wunden (Margolis et al. 2002, Tzaneva et al. 2014), während andere Studien keine signifikanten Unterschiede fanden (Dubský et al. 2013, Nag et al. 2014, Leaper 2006, Finlayson et al. 2015).

Die Verteilung der Ätiologien chronischer Wunden stellt sich in den einzelnen Studien teilweise inhomogen dar, je nachdem, welche Patienten einbezogen wurden. In einer retrospektiven Evaluation von 1000 Patienten in Deutschland fanden Dissemond und Jockenhöfer die Ätiologie des Ulcus cruris mit folgenden Resultaten: 51.3% venöse Ulcera, 12.9% gemischte Ulcera, 11% arterielle Ulcera, 4.5% durch Vaskulitis, 3.2% traumatisch, 2.8% durch Pyoderma gangraenosum, 1.7% durch Lymphödem, 1% durch Neoplasie und 0.6% durch operative Eingriffe verursacht (Jockenhöfer et al. 2014b). Übereinstimmende Ergebnisse hatte auch die Analyse von Körber et al. im Jahr 2011 mit 31.619 Patienten, die an einem Ulcus cruris litten. Auch in der vorliegenden Arbeit war das Ulcus cruris venosum mit einem Anteil von 50% mit Abstand die am häufigsten vorkommende Ätiologie.

Bei einer Probandin (Prbd.-Nr. 47, siehe Anhang) lag neben der chronischen venösen Insuffizienz als zusätzliche Diagnose in der Patientenakte ein Pyoderma gangraenosum (PG) vor. Dies lässt sich nach anschließender Literaturrecherche als Ausschlussdiagnose werten, da die

ursächliche Ätiologie laut Patientenakte am wahrscheinlichsten durch ein postthrombotisches Syndrom und eine daraus folgende chronische venöse Insuffizienz erklärlich ist. Das PG gehört zu den neutrophilen Dermatosen und ist gekennzeichnet durch sterile Pusteln oder Ulcerationen mit livide unterminierten Wundrändern; die Diagnose wird erst nach Ausschluss anderer relevanter Differentialdiagnosen wie Ulcus cruris venosum/arteriosum, Pyodermatitis oder Vaskulitis gestellt (Al Ghazal et al. 2013).

Im Unterschied zu den vorgestellten Studien von Jockenhöfer et al. und Körber et al. wurden in dieser Arbeit nicht nur Patienten mit Ulcus cruris, sondern auch solche mit Arm-, Bauch-, Oberschenkel- und Fußulcera berücksichtigt, wobei der Anteil an Unterschenkel- bzw. Knöchelulcera (87%) deutlich am größten war. Zusätzlich wurde als Ätiologie die Polyneuropathie unabhängig von ihrer Lokalisation (Unterschenkel oder Fuß) mit einem Anteil von 12% einbezogen. Die Polyneuropathie wurde dementsprechend nicht dem Ulcus cruris oder dem diabetischen Fuß zugeteilt, sondern als eigene Entität verstanden. Auch in der dänischen Studie von Lorentzen und Gottrup wurde ein vergleichbarer Anteil an neuropathisch bedingten Ulcera beschrieben (Lorentzen und Gottrup 2006). Außerdem wurde bei einigen Patienten mehr als eine Ätiologie vermutet; in anderen Fällen konnte keine Ursache für die Wundentstehung aus der Patientenakte eruiert werden.

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass es Unterschiede in der bakteriellen Besiedlung zwischen traumatischen/post-operativen Wunden (Chesham und Platt 1987) sowie diabetischen und vaskulär bedingten Wunden gibt (Schmidt et al. 2000); ebenso kann die Lokalisation der Wunde die Keimbesiedlung beeinflussen (Dissemond et al. 2011). Außerdem kann sich je nach Ätiologie der Verlauf und die Darbietung einer Wunde unterschiedlich entwickeln: laut einer Studie von Schmidt et al., die venöse, arterielle und diabetische Ulcera verglich, entwickelten 70% der arteriellen und diabetischen Ulcera eine manifeste Infektion, im Gegensatz zu 22% der venösen Ulcera. Außerdem war trotz eindeutiger klinischer Infektionszeichen der Wundabstrich bei 20% der diabetischen Ulcera negativ. Ebenso unterschieden sich die ätiologisch verschiedenen Ulcera in Heilungsverlauf und Therapieerfolg (Schmidt et al. 2000).

6.1.3 Bakterielle Besiedlung

Im Median wurden zwei Keime pro Wunde isoliert. Die Anzahl der Keime variierte von 0 – 6 Keimen pro Wunde. Der Vergleich mit anderen Studien fällt schwer, da die Keimdetektion in Abhängigkeit von der Abstrichentnahme und der anschließenden mikrobiologischen Diagnostik steht. Bspw. Gjødsbøl et al. schätzen im Mittel 6.3 Keime pro Wunde (Gjødsbøl et al. 2006).

Der mit Abstand am häufigsten identifizierte Keim war *S. aureus*, der in 51.4% der chronischen Wunden isoliert wurde, was sich mit den Ergebnissen anderer Studien deckt. Dort lag der Anteil an *S. aureus* bei 44 bis 53% (Rondas et al. 2015, Jockenhöfer et al. 2014a, Dissemond et al. 2004)

P. aeruginosa wurde in 35% der Fälle erfasst. In vergleichbaren Studien wurde der Keim in 25 bis 34% der Fälle identifiziert (Jockenhöfer et al. 2013, Körber et al. 2010, Jockenhöfer et al. 2014a), aber auch kleinere Anteile von 18% (Dissemond et al. 2004) oder 6% (Rondas et al. 2015) waren bei der Literaturrecherche vorzufinden.

Der nächsthäufige Keim, *P. mirabilis*, ließ sich in dieser Arbeit in 24.6% der Fälle isolieren, was verglichen mit anderen Studien einen erhöhten Anteil darstellt. Meist lag dort der Anteil bei 13 bis 15% der Fälle (Jockenhöfer et al. 2013, Körber et al. 2010, Jockenhöfer et al. 2014a).

E. coli wurde in 10.9% erfasst, was Ähnlichkeiten mit anderen Studien aufweist, die den Keim in 7-10% der Fälle isoliert haben (Körber et al. 2010, Jockenhöfer et al. 2014a, Jockenhöfer et al. 2013).

In dieser Studie wurde in 9 von 284 untersuchten Wunden kein pathogener Keim zum Zeitpunkt des Wundabstrichs isoliert. Denkbar ist, dass dennoch vorhandene Mikroorganismen wegen der angewendeten mikrobiologischen Methode nicht erfasst wurden (Körber et al. 2010). Auch andere Studien deuten darauf hin, dass sowohl klinisch infizierte als auch klinisch nicht infizierte Wunden in den meisten Fällen von pathogenen Keimen besiedelt sind (Bowler und Davies 1999).

Aus dem Vergleich mit anderen Studien zum Keimspektrum wird das deutliche Überwiegen von *Staphylococcus aureus* in chronischen Wunden ersichtlich. Die Verteilung der nächsthäufigen Bakterienstämme wiesen geringfügig abweichende Ergebnisse auf. Solche Unterschiede der Verteilung können auf der Region beruhen, aus der die mikrobiologischen Resultate stammen: eine deutsche multizentrische Studie (Jockenhöfer et al. 2013) ergab ein Süd-Nord-Gefälle für *S. aureus* (56.5% vs. 41.5%) und *P. aeruginosa* (39% vs. 26.9%). Ebenso wurde ein West-Ost-Gefälle für *MRSA* (13.5% vs. 4%) ermittelt, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie aus Jena (Ostdeutschland) vereinbaren lässt (*MRSA* 4.6%). Jockenhöfer et al. ermittelten ein Ost-West-Gefälle für Enterobakterien (45.5% vs. 26.0%), wohingegen in Jena nur in 6% der Fälle Enterobakterien identifiziert wurden.

6.1.4 Mikrobiologische Diagnostik

Wie bereits in der Einleitung erwähnt (2.7 Mikrobiologische Diagnostik), gibt es zahlreiche allgemeine Faktoren der mikrobiologischen Diagnostik, die den Wert und die Aussagekraft limitieren. Dazu gehören die Wiederfindungsrate des Messverfahrens, die Effektivität und der Zeitaufwand der Probenentnahme, der eingeschränkte Vorhersagewert über die klinische Relevanz sowie die Erreichbarkeit der Bakterien bei der Abstrichentnahme, bedingt durch die Lokalisation der Keime innerhalb der Wunde (Kirketerp-Møller et al. 2008, Dissemond et al. 2011).

In dieser retrospektiven Studie wurden ausschließlich qualitative Daten zum Keimspektrum und keinerlei quantitative Daten erhoben. Das heißt, dass nur überprüft wurde, ob ein Keim in der Wunde vorhanden war oder nicht; jedoch erfolgte keine Betrachtung der Bakterienlast. In anderen Studien hingegen wurde ein Zusammenhang zwischen Bakterienlast und Heilungsrate, Wundgröße oder Infektionszeichen überprüft (Davies et al. 2007, Rondas et al. 2015). Dabei ermittelte die Studie von Davies et al. eine positive Korrelation zwischen Wunddauer und Keimlast ($p=0.012$). Laut Miller et al., die in ihrer Studie die Korrelation zwischen Bakterienlast und Infektionszeichen wie Veränderung von Exsudat, Fötter, Schmerz und Granulationsgewebe untersuchten, ergab sich dagegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den genannten Faktoren und der bakteriellen Last (Miller et al. 2011). Auch Rondas et al. konnten keine Korrelation zwischen klinischer Darbietung der Wunde und Keimlast ermitteln.

Durch die in dieser Studie angewandte Art der mikrobiologischen Diagnostik konnten möglicherweise nicht alle Keime identifiziert werden. Beispielsweise wurden Bakterien, die im Biofilm geschützt sind, wahrscheinlich nicht detektiert (Leaper 2006). In einer chronischen Wunde erfasst der Wundabstrich meist oberflächlich liegende Bakterien, jedoch nicht diejenigen, die tiefer eingebettet sind und der Wunde fest anhaften (Burmølle et al. 2010).

Wegen der Vielzahl an Abstrichentnahmetechniken besteht bisher kein Konsens in der Literatur, welche Technik sich am besten eignet. Eine international weit verbreitete und als Goldstandard anerkannte Vorgehensweise ist die Levine-Technik (Rondas et al. 2013). Hierbei wird nach Reinigung der Wundoberfläche eine exemplarische Abstrichentnahme aus einem ca. 1cm² großen Areal aus dem Zentrum oder einem klinisch infiziert erscheinenden Areal der Wunde unter leichtem Druck ausgeführt (Schwarzkopf und Dissemond 2015). Eine deutsche Studie von Al Ghazal et al. konnte jedoch Vorteile des Essener Kreisels gegenüber der Levine-Technik ermitteln. Dabei zeigten sich in der Kreisel-Methode signifikant mehr Bakterienspezies als bei der Levine-Technik, da sich das Keimspektrum auf Wunden sehr heterogen verteilt. Insbesondere Besiedlungen durch *MRSA* wurden mithilfe des Essener Kreisels häufiger detek-

tiert (Al Ghazal et al. 2014). Durch die unterschiedlichen Methoden bei der Entnahme können verschiedene Ergebnisse zustande kommen und zu einer fraglichen Vergleichbarkeit führen.

Außerdem wird über die Notwendigkeit einer Wundreinigung mit steriler NaCl-Lösung vor der Abstrichentnahme diskutiert. Laut Schwarzkopf und Dissemond spricht für eine Wundreinigung eine mögliche Reduktion von Keimen, die aus dem Wundrand eingewandert sind; eine Verdünnung von Oberflächensubstanzen, die das Bakterienwachstum beeinflussen sowie eine Verdünnung putrider Wundinfektionen, da durch zu hohe Granulozytenzahlen Bakterien in der Probe phagozytiert werden können und so falsch negative Befunde entstehen können. Gegen eine Wundsäuberung vor der Abstrichentnahme sprechen Wundschmerzen durch Manipulation; ein erhöhter Arbeitsaufwand; zusätzliche Kosten sowie möglicherweise durch eine Wundsäuberung nicht mehr nachweisbare Bakterien (Schwarzkopf und Dissemond 2015). In dieser Arbeit erfolgte keine Wundreinigung vor den Abstrichentnahmen.

Kritisiert werden außerdem die nach der aktuell üblichen Abstrichentnahme erfolgenden mikrobiologischen Methoden der Bakteriendetektion. Einige Studien ermittelten mithilfe aufwendiger Sequenzierungsmethoden und Polymerasekettenreaktionen, dass die aktuell angewandten herkömmlichen Methoden inadäquat sind, um das gesamte mikrobiologische Spektrum chronischer Wunden zu analysieren (Wolcott et al. 2009b, Wolcott et al. 2009a, Smith et al. 2010, Gardner et al. 2013). Insbesondere das Vorkommen obligater Anaerobier scheint laut dieser Studien unverhältnismäßig unterschätzt zu werden.

6.1.5 Auswertung der Wundmerkmale mittels Datenbank und Wundfotographien

Eine mögliche Erklärung für eine Diskrepanz zwischen klinischen Wundmerkmalen und mikrobiologischen Resultaten können Auswertungsfehler sein (Miller et al. 2011). In der Studie von Lorentzen und Gottrup wurden Beurteilungen von Wundfotographien durch Wundexperten miteinander verglichen. Dabei wurden Parameter wie Rötung des Wundrandes, Hypergranulierung und Eindruck einer Infektion der Wunde unterschiedlich häufig von den Experten diagnostiziert. Die Studie weist durch die große Variabilität und geringe Zuverlässigkeit der Aussagen darauf hin, dass die Beurteilung einer Wunde schwierig und stark abhängig vom Untersucher ist (Lorentzen und Gottrup 2006). In dieser Arbeit wurden unterschiedliche Daten zur Wundbeurteilung genutzt: Zumeist wurden, nach Einarbeitung der Doktorandin zur Beurteilung chronischer Wunden, die vorhandenen Fotographien ausgewertet; außerdem wurden die Bemerkungen in den Patientenakten, die durch verschiedene erfahrene Dermatologen der Klinik für Hautkrankheiten in Jena erfolgten, berücksichtigt. Die Charakterisierung der Wunden erfolgte ausschließlich durch die Doktorandin, was zu einheitlichen Ergebnissen

führen sollte. Dennoch sind Ungenauigkeiten aufgrund mangelnder Erfahrung in der Wundbeurteilung nicht auszuschließen.

Insbesondere die Klassifikation des Wundgrunds in verschiedene Farbspektren stellt sich als problematisch dar: in erster Linie kann die visuelle Einschätzung durch das menschliche Auge unpräzise und die Wahrnehmung subtiler Veränderungen erschwert sein (Hansen et al. 1997). Wünschenswert wäre eine einheitliche Objektivierung und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch Anwendung von Messinstrumenten, auch um die Vergleichbarkeit mit bisherigen und zukünftigen Studien zu ermöglichen. Aktuell finden Computerprogramme Verwendung (bspw. W.H.A.T. - Wound Healing Analyzing Tool), die auf Basis von Digitalfotographien die Anteile der Farben einer Wunde auswerten und diese automatisch den Gewebetypen (Granulationsgewebe, Fibrin, Nekrose) zuordnen. Dadurch wird eine objektive und präzisere Beurteilung der Gewebezusammensetzung einer chronischen Wunde möglich (Wild und Auböck 2007). In zukünftigen Arbeiten sollte auf derartige Programme zurückgegriffen werden, um die Ergebnisse zu verbessern und vergleichbar mit anderen Studien zu machen.

Ebenso sind die weiteren deskriptiv untersuchten Wundcharakteristika Rötung, Mazeration, Exsudat und Fötör nicht ausreichend objektiv ausgewertet worden. Die Vorstellungen über die Bedeutung der verwendeten Begriffe „schwach“, „mäßig“, „deutlich“, „stark“ können erheblich variieren und erschweren reproduzierbare Ergebnisse und Vergleiche (Keast et al. 2004).

Auch das Schmerzempfinden wurde mit Hilfe der anamnestischen Angaben in den Patientenakten in die vorliegende Studie aufgenommen. In einer internationalen Studie von Price et al., in der das Schmerzempfinden von 2018 Patienten mit chronischen Wunden ausgewertet wurde, konnten unterschiedlich starke Schmerzangaben abhängig von der Wundart evaluiert werden. So wurden vordergründig venöse, arterielle und gemischt venös-arterielle Wunden sowie Verbrennungswunden als schmerzintensiv empfunden. Auch die Einnahme von Analgetika und die Ausübung einiger alltäglicher Aktivitäten beeinflussen das Schmerzempfinden. Die Studie untersuchte insbesondere die Schmerzintensität und -lokalisation bei Verbandwechsel und verweist auf eine Vielzahl von Faktoren, die den Wundschmerz maßgeblich beeinflussen können (Price et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde keinerlei Unterscheidung in Bezug auf die Wundart vorgenommen. Ebenso konnte die Einnahme von Analgetika wegen fehlender Angaben in den Patientenakten nicht einbezogen werden. Die Angaben der Patienten lassen außerdem keine Aussage darüber zu, zu welchem Zeitpunkt die angegebenen Schmerzen empfunden wurden, also ob sich die Bewertung auf eine Zeitspanne vor, während oder nach der Wundbehandlung bezieht. Auf Grund der Subjektivität und personenabhängigen Individualität des Schmerzempfindens bleibt die Validität des Vergleichs mit Hilfe der numerischen Rating-Skala unklar; auch eine Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten wird durch meist

unterschiedlich genutzte Skalen ausgeschlossen. Eine Studie von Rondas et al. nutzt beispielsweise als vergleichende Schmerzparameter „keine Schmerzen/keine neuen Schmerzen“ vs. „neue Schmerzen/stärkere Schmerzen“ zur Evaluierung eines Zusammenhangs zwischen Schmerzempfinden und Keimbesiedlung in der Wunde (Rondas et al. 2015).

6.1.6 Statistische Auswertung und Auswahl der Keime

In der Mehrzahl der Fälle wurden wiederholt dieselben Wunden an einem Patienten mikrobiologisch untersucht und dokumentiert; teilweise wurden aber auch anderweitig lokalisierte Wunden desselben Patienten untersucht. Bei Betrachtung der 107 Patienten ergaben sich dadurch insgesamt 284 Wundauswertungen. In Anbetracht der mehrfach untersuchten und behandelten Patienten bestand die Gefahr, dass die Analysen auf Wundebene nicht unabhängig voneinander waren. Um diesen Effekt zu kompensieren, wurde die verallgemeinerte Schätzungsgleichung (Generalized Estimation Equation, GEE) angewandt.

Um statistisch signifikante Effekte zu erzielen, wurden bei den analytischen Auswertungen ausschließlich die vier häufigsten Bakterien untersucht. Alle anderen Keime wurden nicht betrachtet, dabei wurden insgesamt 36 verschiedene pathogene Keime identifiziert. Es bleibt unklar, ob diese Bakterien auch einen Einfluss auf die Morphologie chronischer Wunden haben. Wünschenswert wäre eine Untersuchung mit einer größeren Anzahl von Probanden, um auch Korrelationen mit anderen Keimen zu untersuchen und dennoch statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Bakterien und Wundmerkmale

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Wundmerkmalen und bakterieller Besiedlung. Viele der Wundmerkmale wurden einzig in dieser Arbeit untersucht und es mangelt an Vergleichsliteratur. Ebenso gehen bisherige Publikationen meist nur auf zwei der häufigsten Keime analytisch ein: *S. aureus* und *P. aeruginosa*.

Die vorliegende Studie gibt Hinweise darauf, dass der aktuell angegebene Wundschmerz negativ mit einer *S. aureus*-Besiedlung und positiv mit einer *E. coli*-Besiedlung assoziiert ist. Ein schwacher positiver Zusammenhang wurde zwischen Wundgröße und *P. mirabilis* ermittelt. Im Falle eines auffälligen Geruchs sind chronische Ulcera signifikant häufiger mit *P. mirabilis* besiedelt. Eine positive Assoziation mit *P. aeruginosa* ergab sich mit der Mazeration des Wundrandes, der Rötung des Wundrandes sowie der Wundumgebung, ferner mit einer erhöh-

ten Exsudat- und Belagmenge; außerdem wurde ein schwach negativer Zusammenhang zwischen *P. aeruginosa* und höherem Patientenalter ermittelt.

Keinerlei statistisch signifikante Effekte ergaben sich bei Betrachtung der verschiedenen prozentual angegebenen Farbanteile des Wundgrunds in Zusammenhang mit der bakteriellen Besiedlung. Einzig die Studie von Gardner et al. untersuchte einen Zusammenhang zwischen nekrotischem Belag im Wundgrund und bakterieller Besiedlung und fand ebenfalls keine signifikante Assoziation (Gardner et al. 2013). Allerdings konnten auch Gardner et al. einen nur sehr geringen Anteil an nekrotischem Gewebe in den untersuchten Ulcera detektieren, was zu erschwerten statistischen Auswertungen führt.

Eine Interpretation der Wunde über die Wundgrundfarbe kann jedoch irreführend sein. So ist beispielsweise nicht jedes Gewebe, das sich rot darstellt, zwangsläufig gesundes Granulationsgewebe: bei blassrotem Farbspektrum kann auch eine Anämie in Betracht gezogen werden; außerdem sollte die Granulation in der Wunde hinsichtlich des Umgebungsniveaus (über dem Niveau = Hypergranulation) betrachtet werden (Wild und Auböck 2007). Ein hellrotes bis rosiges Farbspektrum kann auf eine Reepithelisierung hinweisen; ein rotschwarzer Belag kann hämorrhagischen Ursprungs sein; ebenso kann sich nekrotisches Gewebe auch weiß, gelb oder grün darstellen (Mekkes und Westerhof 1995, Oduncu et al. 2004, Wild und Auböck 2007). Die Evaluation der Wunde auf Basis des Farbspektrums sollte überarbeitet und in zukünftigen Studien nicht nur mittels Vier-Farben-System charakterisiert werden.

Auch bei der Untersuchung der Mazeration der Wundumgebung konnten keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden, was sich jedoch auf die geringen Fallzahlen zurückführen lässt. So wurde in nur 12.7% aller Wunden ein mazerierter Wundrand dokumentiert.

Im Folgenden sind die statistisch signifikanten Ergebnisse zur Übersicht tabellarisch dargestellt. Im Falle mehrerer Odds Ratios eines Wundmerkmals wurde ausschließlich der größte OR-Wert aufgelistet.

Tabelle 17 - Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse

Untersuchte Faktoren	OR	95% KI OR	p-Wert
<i>S. aureus</i> und Schmerz (je NRS-Einheit)	0.886	0.793 0.99	0.033
<i>E. coli</i> und Schmerz (je NRS-Einheit)	1.293	1.128 1.481	<0.001
<i>P. mirabilis</i> und Fötor	4.68	1.87 11.71	0.001
<i>P. aeruginosa</i> und Mazeration des Wundrandes	2.84	1.4 5.79	0.004
<i>P. aeruginosa</i> und Wundrandrötung ("starke Rötung" vs. "keine Rötung")	5.33	2.12 13.37	0.001
<i>P. aeruginosa</i> und Wundumgebungs-rötung ("starke Rötung" vs. "keine Rötung")	2.73	1.06 7.02	0.022
<i>P. aeruginosa</i> und Belagmenge ("mäßig vorhanden" vs. "nicht vorhanden")	5.67	1.8 17.86	0.031
<i>P. aeruginosa</i> und Exsudatmenge ("stark vorhanden" vs. "nicht vorhanden")	11.4	2.17 60.28	0.038
<i>P. aeruginosa</i> und Patientenalter	0.961	0.928 0.996	0.027

Laut Jockenhöfer et al. besteht eine signifikante positive Korrelation ($p < 0.001$) zwischen Wundgröße und *P. aeruginosa* (Jockenhöfer et al. 2013). Auch die Ergebnisse einer dänischen Studie von Gjødsbøl boten signifikant größere Wunden bei Besiedlung mit *P. aeruginosa* (Gjødsbøl et al. 2006). Dies lässt sich unter anderem auf die Produktion einer Vielzahl von Virulenzfaktoren zurückführen. Insbesondere gewebedestruierende MMPs führen zur Zerstörung von Proteinen und zur Hemmung der Fibroblasten (Edwards und Harding 2004, Schmidtchen et al. 2003). Ferner zeigen *P. aeruginosa*-Stämme in vitro eine besonders hohe Leistungsfähigkeit, einen komplexen Biofilm auszubilden (Mihai et al. 2014). Da bakterielle Biofilme die Eigenschaft besitzen, eine permanente Entzündungsreaktion im Wundmilieu zu erzeugen, wird eine Epithelisierung und Bildung von Granulationsgewebe verhindert (Gurjala et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit hingegen gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Wundgröße und *P. aeruginosa*. Allerdings existieren Hinweise darauf, dass die Wundbesiedlung durch Proteobakterien wie *P. aeruginosa* ebenso von der Wunddauer und Wundtiefe abhängig ist (Gardner et al. 2013); diese Faktoren wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Laut Rondas et al. besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0.05$) zwischen dem Faktor "kein Schmerz/kein neuer Schmerz" und einer Besiedlung mit *P. aeruginosa* sowie *Enterococcus faecalis* (Rondas et al. 2015). In der vorliegenden Studie hingegen bestand ein negativer Zusammenhang zwischen Schmerz und *S. aureus* sowie ein positiver Zusammenhang zwischen Schmerz und *E. coli*. Möglicherweise entstanden wegen lückenhafter Schmerzanamnesen und fehlender Dokumentation von Schmerzmedikation verzerrte Ergebnisse in dieser Arbeit. Die Vergleichbarkeit der Messmethoden der Studie von Rondas et al. („kein

Schmerz/kein neuer Schmerz“) gegenüber der hier verwendeten numerischen Rating-Skala erscheint außerdem als zweifelhaft.

Zu den weiteren Parametern (Rötung und Mazeration von Wundrand und -umgebung, Belagmenge, Fötör, Exsudat) liegen bisher keine Studien vor, die einen Zusammenhang mit der spezifischen Bakterienbesiedlung betrachten.

Pseudomonas aeruginosa

Der Feuchtkeim *P. aeruginosa* ist der in Deutschland am zweithäufigsten detektierte Keim in chronischen Wunden (Sondermann und Dissemond 2014). Körber et al. ermittelten im Jahre 2010, dass die Detektion von *P. aeruginosa* bei Patienten mit Ulcus cruris innerhalb von fünf Jahren um 10 % auf über 30 % gestiegen ist. Möglicherweise kann diese Entwicklung durch zunehmende feuchte Wundtherapie sowie Einsatz von ungefiltertem Leitungswasser erklärt werden (Körber et al. 2010).

Die Ergebnisse der positiven Assoziation einer Wundbesiedlung durch *P. aeruginosa* im Zusammenhang mit Rötung von Wundrand und -umgebung, Wundrandmazeration sowie erhöhter Belag- und Exsudatmenge können als Ausdruck eines lokalen entzündlichen Geschehens bzw. schlechter Wundverhältnisse gedeutet werden (Wild und Auböck 2007). Eine Studie von Gardner et al. weist darauf hin, dass chronische Wunden und ihre Entzündungszeichen ein anderes Validierungssystem benötigen als übliche Entzündungen. So konnte unter anderem ein Zusammenhang zwischen Infektion (definiert als Keimlast >105/g Ulcusgewebe) und bröckelig zerfallendem Granulationsgewebe, fauligem Fötör, serösem Exsudat und verzögerter Wundheilung ermittelt werden (Gardner et al. 2001).

In der Literatur findet man häufig Angaben zu einer Assoziation zwischen Besiedlung einer Wunde durch *Pseudomonas aeruginosa* und einem grünen Wundgrund (Cooper 2002, Dissemond 2007). Bei der statistischen Analyse der Wundgrundfarben im Zusammenhang mit bakterieller Besiedlung konnte dies nicht ermittelt werden. Grund dafür können unter anderem die geringen Fallzahlen für grün belegte Wunden sein sowie die bereits besprochenen möglichen Fehler durch die visuelle Auswertung der Wundfotographien (siehe 6.1.5 Auswertung der Wundmerkmale mittels Datenbank und Wundfotographien). Möglicherweise konnten auf Grund der genannten Ungenauigkeiten bei der subjektiven Bewertung ebenso keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den weiteren Farbspektren und Bakterien festgestellt werden.

Staphylococcus aureus

Es ist nicht verwunderlich, dass *S. aureus* die mit Abstand häufigste Bakterienspezies in chronischen Wunden ist. Der ubiquitär vorkommende und fakultativ pathogene Hautkeim kann bei ungünstigen Wundverhältnissen und geschwächtem Immunsystem eine opportunistische Infektion in chronischen Wunden auslösen (Smith et al. 2010). Obwohl *S. aureus* in vielen Publikationen als Problemkeim gilt, konnten in der vorliegenden Arbeit keine positiven Korrelationen zwischen Wundmerkmalen und *S. aureus*-Besiedlung ermittelt werden. Auch in der Studie von Bowler und Davies fand sich *S. aureus* häufiger in klinisch nicht-infizierten als in klinisch infizierten chronischen Wunden (Bowler und Davies 1999). In einigen klinischen Fällen wird von einer asymptomatischen Persistenz des Keims und Spätrezidiven berichtet (von Eiff et al. 1997, Kipp et al. 2003). Es existieren aktuelle Hinweise darauf, dass *S. aureus* innerhalb kürzester Zeit seinen Phänotyp und seine Expression von Virulenzfaktoren ändern kann und sich damit vor antimikrobiellen Behandlungen und dem patienteneigenen Immunsystem schützt, was zur Chronifizierung von Infektionen führen kann (Tuchscherr et al. 2011). Obwohl *S. aureus* scheinbar wenig Auswirkung auf die klinische Manifestation der chronischen Wunde hat, sollte eine Besiedlung der Wunde durch diesen Keim nicht vernachlässigt werden, zumal er bei geschwächtem Immunsystem lebensgefährliche Infektionen wie Sepsis und Endokarditis auslösen kann (Kern 2010).

6.2.2 Bakteriensumme und Wundgrundfarbe

Anhand der deskriptiven Analyse und graphischen Darstellung lassen sich keine auffälligen Aussagen machen. Durch die Graphiken (siehe Abbildung 17 - 20) wird veranschaulicht, dass eindeutig die Farben rot und gelb im Wundgrund dominieren; grün und schwarz hingegen machen einen minimalen Anteil aus. Die Verteilung der Bakterienspeziesanzahl zeigt das deutlich häufige Vorhandensein von einer bzw. zwei Keimspezies pro Wunde. Die Ergebnisse der graphischen Darstellung lassen durch die geringen Fallzahlen keine eindeutigen Tendenzen erkennen.

In anderen Studien wird nicht die Anzahl der Bakterienspezies, sondern die Bakterienlast (Keimlast/g Gewebe) untersucht. So untersuchten Gardner et al. in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Keimlast und Infektionszeichen. Unter anderem wurden entfärbtes sowie bröckeliges Granulationsgewebe, Fötter, Art des Exsudats und verzögerte Wundheilung als Parameter untersucht. Dabei konnten keinerlei Zusammenhänge zwischen Wundmerkmalen und Keimlast ermittelt werden (Gardner et al. 2009). Auch andere Studien mit ähnlicher Herangehensweise konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei Betrachtung der Bakterienlast und Wundmerkmale feststellen (Davies et al. 2007, Rondas et al. 2015). Zwar ist

die Vergleichbarkeit der Faktoren *Anzahl der Bakterienspezies* und *Bakterienlast* strittig, da eine erhöhte Anzahl der Spezies nicht zwangsläufig auf eine erhöhte Keimlast schließen lässt; jedoch erscheint es als erstrebenswert, in zukünftigen Forschungen auch den Faktor „Speziesanzahl“ einzubeziehen, auch wenn derartige bakterielle Analysen stark von den angewandten mikrobiologischen Methoden abhängen.

6.2.3 Bakterielle Besiedlung und Patientenalter

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Keimbesiedlung und Alter der Patienten konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen *P. aeruginosa*-Besiedlung und Patientenalter ermittelt werden ($p = 0.027$), allerdings ist die Korrelation mit einer $OR = 0.961$ ($95\% \text{ KI} = 0.928 - 0.996$) sehr schwach. Eine $OR = 1$ bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen zwei untersuchten Gruppen gibt. Das Ergebnis deutet also darauf hin, dass es im Zusammenhang mit dem Alter des Patienten nahezu keinen Unterschied gibt zwischen Wunden, die durch *P. aeruginosa* besiedelt sind, und denjenigen, die frei von *P. aeruginosa* sind.

Eine direkte Betrachtung der Korrelation zwischen einer spezifischen Bakterienspezies und dem Alter des Patienten ist in vergangenen Studien noch nicht erfolgt.

Allgemein anerkannt ist die Tatsache, dass sich die Wundheilungsprozesse im höheren Alter wandeln. Faktoren wie verzögerte Infiltration des Wundbetts durch Makrophagen und Lymphozyten, reduzierte Phagozytosekapazität der Makrophagen, verzögerte Epithelisierung, Neoangiogenese und Remodellierung, verminderte Sekretion von Wachstumsfaktoren sowie veränderte Chemokinproduktion sind mit einer verzögerten Wundheilung assoziiert (Swift et al. 2001, Gosain und DiPietro 2004).

Smith et. al, die in ihrer Studie die bakterielle Besiedlung chronischer Dekubitalulcera untersuchten, ermittelten, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Diversität in der Bakterienpopulation gibt (Smith et al. 2010). In der Studie wurde die jeweilige Zusammenstellung und quantitative Verteilung verschiedener Bakterien in 49 Wunden im Zusammenhang mit den Metadaten der Patientenpopulation analysiert. In der Publikation wird außerdem verdeutlicht, dass jede der Wunden in ihrer Bakterienkonstellation ungewöhnlich einzigartig ist und ein Vergleich von Wunden anhand der Keimbesiedlung sich als schwierig darstellt; die Ergebnisse bestätigen, dass therapeutische Interventionen bei chronischen Wunden anhand der mikrobiellen Flora individualisiert werden sollten.

Sowohl die vorliegende als auch andere Arbeiten geben also keine Hinweise darauf, dass eine Assoziation zwischen der bakteriellen Besiedlung der Wunde und dem Patientenalter existiert. Eher noch hängt ein höheres Alter mit einer allgemein verzögerten Wundheilung zusammen.

Die Kontamination des Ulcus durch Bakterien unterliegt jedoch vermutlich äußeren Faktoren wie Lokalisation der Wunde und individuelle Hygiene (Dissemond et al. 2011).

6.2.4 Bakterielle Besiedlung und Wundverlauf

In dieser Längsschnittstudie konnten 10 Wunden, die mehrmals in den Jahren 2010 - 2015 mikrobiologisch analysiert wurden, auf eine Persistenz der vier häufigsten Keime (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. coli*) untersucht werden. Einbezogen wurden chronische Ulcera, bei denen ≥ 5 mal eine Abstrichentnahme erfolgte. In 9 von 10 der im Verlauf untersuchten Wunden konnte mindestens eine Bakterienspezies nachgewiesen werden, die über mehrere fortlaufende Untersuchungen die Wunde besiedelte. Auf Grund kleiner Fallzahlen konnte keine statistische Analyse der Persistenz durchgeführt werden. Tabelle 16 veranschaulicht jedoch eine Persistenz einiger Keime über lange Zeiträume hinweg.

Renner et al. publizierten ebenso eine Studie mit der Betrachtung der bakteriellen Besiedlung langwieriger und therapieresistenter chronischer Wunden über mehrere Jahre mittels üblicher mikrobiologischer Diagnostik, ähnlich der Methoden in der vorliegenden Studie. In dieser Analyse konnte eine Persistenz von *P. aeruginosa* und *S. aureus* über ≥ 3 aufeinander folgende Jahre verzeichnet werden (Renner et al. 2012). Ebenso konnten in einigen Fällen *E. coli* über ein Jahr sowie *P. mirabilis* über drei Jahre hinweg identifiziert werden. Renner et al. vermuten, dass sich spezifische Bakterien in chronischen Ulcera über die Jahre „kultivieren“, trotz Anwendung moderner Wundauflagen und anderer Therapieformen.

Weiterhin publizierten Tuscherr et al. eine Persistenz von *S. aureus* in Zellen und Geweben über mehrere Wochen hin. Dabei ermittelten sie bei Betrachtung dieses Keims in vivo und in vitro Veränderungen des Phänotyps und der Expression von Virulenzfaktoren, die zusätzlich zu einer Resistenzentwicklung beitragen und eine weitere Ursache für die Entwicklung therapieresistenter und rezidivierender chronischer Entzündungen sein können (Tuscherr et al. 2011). Nach allgemeinem Verständnis entwickelt *S. aureus* sein pathogenes Potenzial zwar primär extrazellulär; jedoch wurden die als „small colony variants“ (SCV) bezeichneten phänotypischen Varianten, die die Fähigkeit zur intrazellulären Persistenz besitzen, erstmals bereits vor über 100 Jahren erwähnt (Becker und von Eiff 2006). Seit etwa 20 Jahren werden die SCV zunehmend erforscht und charakterisiert, da eine Assoziation zwischen verschiedenen chronischen Infektionen der Haut und des Bindegewebes, Osteomyelitis sowie der cystischen Fibrose und der Gegenwart der SCV beobachtet wird (Kahl et al. 2016).

In einer Studie von Gjødse et al. konnte mithilfe von molekularen Analysen demonstriert werden, dass derselbe *P. aeruginosa*-Stamm die Wunde während des gesamten Beobach-

tungszeitraums von 8 Wochen besiedelte (Gjødtsbøl et al. 2006). Dies indiziert, dass *P. aeruginosa* in einer Wunde persistiert, sobald sie einmal mit diesem Keim besiedelt wurde (Grice et al. 2010). Vergleichbare Daten über die Beständigkeit genetisch identischer Pseudomonaden konnten in einer weiteren Studie bei Patienten mit Mukoviszidose ermittelt werden (Jung 2005). Die Persistenz des Keims mag unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass *P. aeruginosa* andere Pathogene bei längerer Wunddauer verdrängt (Russell et al. 2011). Auf Grund seiner geringen Nahrungsansprüche besitzt der Keim außerdem eine hohe Überlebensrate und vermehrt sich auch unter ungünstigen Nährstoff- und Temperaturbedingungen (Rolle und Mayr 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurden keine derartigen gentechnischen Methoden angewandt. Dadurch kann die Wunde im Falle einer scheinbar anhaltenden Besiedlung mit demselben Keim ebenso durch einen lediglich ähnlichen Bakterienstamm besiedelt worden sein. Da nur die vier am häufigsten detektierten Keime im Verlauf untersucht wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, bei Kontamination einer Wunde einen dieser Keime aufzufinden. Bestimmte Wundlokalisationen, Manipulation der Wundauflage und nachlässige Körperpflege bilden Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Besiedlung maßgeblich beeinflussen (Dissemond et al. 2011). Ebenso erhöhen die variierenden, teils sehr großen Zeitspannen zwischen den jeweiligen diagnostischen Analysen (25 bis 858 Tage zwischen zwei Terminen; im Mittel 165.8 Tage) die Möglichkeit einer unbeobachteten Keimeliminierung bzw. Neubesiedlung. Die zeitlich voneinander abweichenden Verlaufskontrollen haben in dieser Studie mehrere Gründe: Zum einen wurden bei den Verlaufskontrollen mancher Patienten, die mehrere Wunden vorwiesen, nicht bei jeder Vorstellung dieselben Wunden mikrobiologisch analysiert. Auch ist die regelmäßige Vorstellung in der Wundsprechstunde abhängig von der Compliance, der Mobilität und dem gesundheitlichen Befinden des Patienten. Aus den Patientenakten wurde ersichtlich, dass aus solchen Gründen Termine versäumt wurden. In vielen Fällen heilte die Wunde auch aus, sodass es nicht zu 5 oder mehr Kontrolluntersuchungen gekommen ist. Aus diesen Gründen ist die Fallzahl für die Analyse des Wundverlaufs gering. Angesichts des retrospektiven Charakters dieser Studie wurde keine konsequente Durchführung der Verlaufsuntersuchungen vorgenommen, sodass ein Vergleich erschwert wird.

Trotz Kritik an der mikrobiologischen Diagnostik und der teils großen zeitlichen Abstände zwischen aufeinander folgenden Untersuchungen, die die Möglichkeit offen lassen, dass es sich um eine Neubesiedlung der Wunde handelt, lassen diese Ergebnisse und die Analysen vorangegangener Studien die Vermutung zu, dass Bakterienspezies auf chronischen Wunden persistieren, sich möglicherweise zu Mikrokolonien zusammenschließen und Resistenzen entwickeln. Kirketerp-Møller et al. nehmen an, dass die bakterielle Flora in chronischen Wunden unterschätzt wird, da durch die Methoden des Wundabstrichs möglicherweise nicht alle

Bakterien erfasst werden, insbesondere jene nicht, die in Biofilme eingebettet sind: Während sich *S. aureus* oft an der Oberfläche chronischer Wunden befindet, wird *P. aeruginosa* meist im tieferen Wundgrund detektiert (Kirketerp-Møller et al. 2008). Unter diesen Umständen erscheint es sogar wahrscheinlich, dass in dieser Studie das Vorhandensein und die Persistenz einiger Bakterien unterschätzt wurde (Renner et al. 2012).

7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einer Besiedlung chronischer Wunden durch häufig vorkommende Bakterienspezies mit einigen Wundmerkmalen aufzeigen. Dazu gehören Wundgröße, Mazeration des Wundrandes, Rötung des Wundrandes und der Wundumgebung, Belag- und Exsudatmenge, Fötor und Schmerz. Die in dieser Studie statistisch analysierten Bakterien waren *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* und *E. coli*.

Ebenso konnte mithilfe einer longitudinalen Analyse eine Persistenz von Bakterien in lange bestehenden Ulcera bestätigt werden.

Grundlage dieser Arbeit war eine retrospektive Patientenanalyse. Es wurden die mikrobiologischen Befunde und klinischen Merkmale von 284 chronischen Wunden analysiert. Eine retrospektive Datenanalyse geht mit der Einschränkung einher, dass auf eine bereits im Vorfeld getätigte Dokumentation zurückgegriffen wird, die sich häufig als lückenhaft erweist. Daher konnte in dieser Arbeit keine Erhebung potenziell einflussreicher Parameter wie Wunddauer, individuelle Wundauflagen, Medikation und Komorbiditäten erfolgen. Ebenso variierten die Termine der Verlaufsuntersuchungen stark, was die Aussagekraft betreffend der Persistenz von Bakterien auf chronischen Wunden verringert. Da keine standardisierten Fragebögen verwendet wurden, waren außerdem die Angaben zu einigen Faktoren wie Diabetes mellitus und Wundschmerz unvollständig. Auch wurden die Patienten durch mindestens zwei Fachärzte betreut und im Verlauf dokumentiert, was zu unterschiedlichen subjektiven Einschätzungen und Ergebnissen führen kann. In nahezu allen untersuchten Fällen waren Wundfotographien vorhanden; allerdings gilt die subjektive Auswertung der Wundmerkmale durch Wundfotographien als Quelle für Ungenauigkeiten und erschwert die Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen. In Zukunft sollten standardisierte Anamnesebögen und moderne Computerprogramme zur objektiven und nachvollziehbaren Beurteilung der Ulcera in der Wundsprechstunde der Klinik für Hautkrankheiten in Jena angestrebt werden.

Trotz der wenigen vergleichbaren Studien, die ein ähnlich großes Patientenkollektiv gewählt haben, erscheint die Größe von 284 untersuchten chronischen Wunden (107 Patienten) als eher kleine Stichprobe, da nur die Fälle mit den vier am häufigsten vorkommenden Keimen untersucht wurden. Dies kann zur Verringerung signifikanter Ergebnisse führen. Da die Datenlage zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Wundmerkmalen und bakterieller Besiedlung spärlich ist, jedoch Bedarf an derartigen Analysen geäußert wird, soll diese Arbeit einen Anstoß für weitere Überlegungen zu sinnvollen Untersuchungen und Interpretationen auf diesem Gebiet geben.

Eindeutige Übereinstimmungen mit der Literatur konnten lediglich in den demographischen und epidemiologischen Untersuchungen sowie in der Analyse der bakteriellen Persistenz in chronischen Wunden gefunden werden. So konnte bestätigt werden, dass die problematischen Keime *P. aeruginosa* und *S. aureus* in besonders langwierigen chronischen Wunden über Zeiträume von mehreren Jahren persistieren (Gjødse et al. 2006, Renner et al. 2012). Da diese Keime die Wundheilung verzögern bzw. den Heilungsprozess erschweren, sollte in Zukunft gezielt die Besiedlung mit derartigen Keimen bekämpft werden (Renner et al. 2012).

Zu der zentralen Frage dieser Studie, die sich mit einer Assoziation zwischen bakterieller Besiedlung und den Merkmalen einer Wunde befasst, existierten bisher kaum Daten, und die wenigen vergleichbaren Ergebnisse aus anderen Studien stimmten mit denen dieser Studie nicht überein. So wurde zum Merkmal Wundgröße in mehreren Studien ein Zusammenhang mit *P. aeruginosa* festgestellt (Gjødse et al. 2006, Jockenhöfer et al. 2013), was sich in dieser Arbeit nicht bestätigen ließ. Gegensätzliche Ergebnisse beschrieben des Weiteren Rondas et al., die eine Korrelation zwischen Schmerz und *P. aeruginosa* sowie *Enterococcus faecalis* publizierten, wohingegen in der vorliegenden Studie lediglich eine Korrelation zwischen Schmerz und *S. aureus* sowie *E. coli* festgestellt wurde.

Auffällig ist, dass insbesondere das Vorkommen von *P. aeruginosa* in chronischen Wunden in den wenigen vorhandenen Studien besonders häufig mit Wundmerkmalen assoziiert ist. Auch in dieser Arbeit wurden die mit Abstand meisten signifikanten Ergebnisse mit *P. aeruginosa* erzielt: Der Keim persistiert häufig in chronischen Wunden über Jahre und steht im positiven Zusammenhang mit Rötung und Mazeration des Wundrandes, Rötung der Wundumgebung sowie erhöhter Belag- und Exsudatmenge. Dahingegen scheint das in chronischen Ulcera am häufigsten vorkommende Bakterium *S. aureus* kaum Auswirkungen auf die untersuchten Wundmerkmale zu haben. Dennoch sollte dieser Keim auf Grund möglicher folgeschwerer Komplikationen nicht unterschätzt werden. Die Tatsache, dass *P. aeruginosa* in anderen Studien deutliche Tendenzen zeigt, die physiologischen Wundheilungsvorgänge durch verschiedene Mechanismen zu stören und zugleich durch übliche mikrobiologische Wundabstriche schwer detektierbar ist, lässt vermuten, dass der Keim die Entwicklung chronischer Wunden maßgeblich beeinflusst. Diese Annahme sollte durch weitere Analysen verifiziert werden und therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Al Ghazal P, Körber A, Klode J, Schmid EN, Buer J, Dissemond J. 2014. Evaluation of the Essen Rotary as a new technique for bacterial swabs: results of a prospective controlled clinical investigation in 50 patients with chronic leg ulcers. *International Wound Journal*, 11 (1):44-49.
- Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strölin A, Hoff N-P, Goerge T, Roth H, Rabe E, Karrer S, Renner R. 2013. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 8 (1):136.
- Alden PB, Lips EM, Zimmerman KP, Garberich RF, Rizvi AZ, Tretinyak AS, Alexander JQ, Dorr KM, Hutchinson M, Isakson SL. 2013. Chronic venous ulcer: minimally invasive treatment of superficial axial and perforator vein reflux speeds healing and reduces recurrence. *Annals of vascular surgery*, 27 (1):75-83.
- Anaya DA, Dellinger EP. 2006. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surgical infections*, 7 (5):473-480.
- Augustin M, Brocatti LK, Rustenbach SJ, Schäfer I, Herberger K. 2014. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. *International wound journal*, 11 (3):283-292.
- Bartwoski R, Bauernfeind G, Becher K, Bunse J, Burckhardt M, Buß A, Feuerer H, Freier F, Goedecke F, Gregor S. 2012. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz. *Awmf online*.
- Becker K, von Eiff C. 2006. *Staphylococcus aureus* „Small Colony Variants“ –ein unbekanntes Gesicht eines bekannten Erregers. *Mikrobiologie*, 16:17-26.
- Bedürftig H, Eder S. 2015. Lokalthherapie bei der Behandlung chronischer Wunden. *Gefäßchirurgie*, 20 (5):395-406.
- Bergmann S, Hammerschmidt S. 2007. Fibrinolysis and host response in bacterial infections. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*-, 98 (3):512.
- Bowler P, Duerden B, Armstrong D. 2001. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical microbiology reviews*, 14 (2):244-269.
- Bowler PG, Davies BJ. 1999. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. *International journal of dermatology*, 38 (8):573-578.
- Brennan F, Carr DB, Cousins M. 2007. Pain management: a fundamental human right. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 107 (1):205-221.
- Broughton 2nd G, Janis JE, Attinger CE. 2006. The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 117 (7 Suppl):12S-34S.

- Browne AC, Vearncombe M, Sibbald RG. 2001. High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers retards wound healing after application of Dermagraft. *Ostomy Wound Management*, 47 (10):44-49.
- Bula P, Bula-Sternberg J, Wollina U, Haroske G, Bonnaire F. 2010. [Marjolin's ulcer: malignant transformation of a crural ulcer due to posttraumatic chronic osteomyelitis]. *Unfallchirurg*, 113 (2):149-154.
- Burmølle M, Thomsen TR, Fazli M, Dige I, Christensen L, Homøe P, Tvede M, Nyvad B, Tolker-Nielsen T, Givskov M. 2010. Biofilms in chronic infections—a matter of opportunity—monospecies biofilms in multispecies infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 59 (3):324-336.
- Chesham J, Platt D. 1987. Patterns of wound colonisation in patients with peripheral vascular disease. *Journal of Infection*, 15 (1):21-26.
- Cho M, Hunt TK, Hussain MZ. 2001. Hydrogen peroxide stimulates macrophage vascular endothelial growth factor release. *American Journal of physiology-heart and circulatory physiology*, 280 (5):H2357-H2363.
- Cooper RA. 2002. Wound microbiology: past, present and future. *British Journal of Community Nursing*, 7 (Sup4):4-6.
- Cox CD, Parker J. 1979. Use of 2-aminoacetophenone production in identification of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of clinical microbiology*, 9 (4):479-484.
- Cutting KF, White RJ. 2005. Criteria for identifying wound infection--revisited. *Ostomy Wound Manage*, 51 (1):28-34.
- Davies CE, Hill KE, Newcombe RG, Stephens P, Wilson MJ, Harding KG, Thomas DW. 2007. A prospective study of the microbiology of chronic venous leg ulcers to reevaluate the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs. *Wound Repair and Regeneration*, 15 (1):17-22.
- Davies D. 2003. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nature reviews Drug discovery*, 2 (2):114-122.
- De Beer D, Stoodley P, Roe F, Lewandowski Z. 1994. Effects of biofilm structures on oxygen distribution and mass transport. *Biotechnology and bioengineering*, 43 (11):1131-1138.
- Diegelmann RF. 2003. Excessive neutrophils characterize chronic pressure ulcers. *Wound repair and regeneration*, 11 (6):490-495.
- Dissemond J. 2006. Wann ist eine Wunde chronisch? *Der Hautarzt*, 57 (1):55-55.
- Dissemond J. 2007. Wundfibel. Das moderne Wundmanagement. 2. Aufl. Aufl. Herne: Phadimed.
- Dissemond J. 2014. Chronische Wunden und Bakterien. *Der Hautarzt*, 65 (1):10-14.

- Dissemond J, Goos M, Wagner S. 2002. Die Bedeutung von oxidativem Stress in der Genese und Therapie chronischer Wunden. *Der Hautarzt*, 53 (11):718-723.
- Dissemond J, Schmid E, Esser S, Witthoff M, Goos M. 2004. Bakterielle Kolonisation chronischer Wunden. *Der Hautarzt*, 55 (3):280-288.
- Dissemond J, Bültemann A, Gerber V, Jäger B, Münter C, Kröger K. 2016. Definitionen für die Wundbehandlung. *Der Hautarzt*:1-2.
- Dissemond J, Gerber V, Kramer A, Riepe G, Strobal R, Vasel-Biergans A, Eberlein T. 2009. Praxisorientierte Empfehlung zur Behandlung kritisch-kolonisierter und lokal infizierter Wunden mit Polihexanid. *Wundmanagement*, 3:62-68.
- Dissemond J, Augustin M, Eming SA, Goerge T, Horn T, Karrer S, Schumann H, Stücker M, for the working group for wound healing of the German Society of D. 2014. Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 12 (7):541-554.
- Dissemond J, Assadian O, Gerber V, Kingsley A, Kramer A, Leaper D, Mosti G, Piatkowski de Grzymala A, Riepe G, Risse A. 2011. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. *Skin pharmacology and physiology*, 24 (5):245-255.
- Dubský M, Jirkovská A, Bem R, Fejfarová V, Skibová J, Schaper NC, Lipsky BA. 2013. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *International wound journal*, 10 (5):555-561.
- Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. 2015. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*.
- Edwards R, Harding KG. 2004. Bacteria and wound healing. *Current opinion in infectious diseases*, 17 (2):91-96.
- Eming PDS, Kaufmann J, Löhner R, Krieg T. 2007. Chronische Wunde. *Der Hautarzt*, 58 (11):939-944.
- Eming S, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. 2015. Wundheilung im Alter. *Der Hautarzt*:1-5.
- Eming SA. 2006. Wound dressings in the therapy concept of chronic wounds. *German Medical Science*, Düsseldorf.
- Finlayson K, Wu ML, Edwards HE. 2015. Identifying risk factors and protective factors for venous leg ulcer recurrence using a theoretical approach: A longitudinal study. *Int J Nurs Stud*, 52 (6):1042-1051.
- Fitze G, Roesner D. 2013. Chirurgische Infektionen. *Kinderchirurgie*. Springer, 89-103.

- Franz MG, Steed DL, Robson MC. 2007. Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Current problems in surgery*, 44 (11):691-763.
- Fritsch P. 2009. *Dermatologie und Venerologie für das Studium Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg*.
- Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. 1994. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *Journal of bacteriology*, 176 (2):269.
- Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. 2001. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair and Regeneration*, 9 (3):178-186.
- Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. 2009. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs*, 11 (2):119-128.
- Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. 2013. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*, 62 (3):923-930.
- Gibson JM, Kenrick M. 1998. Pain and powerlessness: the experience of living with peripheral vascular disease. *Journal of advanced Nursing*, 27 (4):737-745.
- Gilbert P, Allison D, McBain A. 2002. Biofilms in vitro and in vivo: do singular mechanisms imply cross-resistance? *Journal of Applied Microbiology*, 92 (s1):98S-110S.
- Gjødtsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, Jørgensen B, Klein BM, Kroghfelt KA. 2006. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *International wound journal*, 3 (3):225-231.
- Goldman RJ, Salcido R. 2002. More than one way to measure a wound: an overview of tools and techniques. *Advances in skin & wound care*, 15 (5):236-243.
- Goodridge D, Trepman E, Embil JM. 2005. Health-related quality of life in diabetic patients with foot ulcers: literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 32 (6):368-377.
- Gosain A, DiPietro LA. 2004. Aging and wound healing. *World journal of surgery*, 28 (3):321-326.
- Gottrup F, Apelqvist J, Price P. 2010. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations. *Journal of Wound Care*, 19 (6):239.
- Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, DiPietro L, Falanga V, Fife C, Gardner S. 2015. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *Wound Repair and Regeneration*, 23 (1):1-13.
- Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. 2013. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *Journal of dermatological science*, 72 (3):206-217.
- Grice EA, Snitkin ES, Yockey LJ, Bermudez DM, Liechty KW, Segre JA, Mullikin J, Blakesley R, Young A, Chu G. 2010. Longitudinal shift in diabetic wound microbiota correlates

- with prolonged skin defense response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107 (33):14799-14804.
- Guo Sa, DiPietro LA. 2010. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89 (3):219-229.
- Gurjala AN, Geringer MR, Seth AK, Hong SJ, Smeltzer MS, Galiano RD, Leung KP, Mustoe TA. 2011. Development of a novel, highly quantitative in vivo model for the study of biofilm-impaired cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen*, 19 (3):400-410.
- Haertel E, Werner S, Schafer M. 2014. Transcriptional regulation of wound inflammation. *Semin Immunol*, 26 (4):321-328.
- Hansen GL, Sparrow EM, Kokate JY, Leland KJ, Iaizzo PA. 1997. Wound status evaluation using color image processing. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 16 (1):78-86.
- Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. 2003. A Wound-Isolated *Pseudomonas aeruginosa* Grows a Biofilm In Vitro Within 10 Hours and Is Visualized by Light Microscopy. *Dermatologic surgery*, 29 (6):631-635.
- Heinlin J, Schreml S, Babilas P, Landthaler M, Karrer S. 2010. Wundheilung. *Der Hautarzt*, 61 (7):611-628.
- Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. 2007. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5 (1):1.
- Hermanns H-J. 2010. Chirurgie des Ulcus cruris. *Gefäßchirurgie*, 15 (4):273-287.
- Herrick S, Ashcroft G, Ireland G, Horan M, McCollum C, Ferguson M. 1997. Up-regulation of elastase in acute wounds of healthy aged humans and chronic venous leg ulcers are associated with matrix degradation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 77 (3):281-288.
- Heyer K, Protz K, Augustin M, Herberger K. 2016. Epidemiologie und Versorgungssituation chronischer Wunden in Deutschland. *Phlebologie*, 45:75-80.
- Hof H, Dörries R, Geginat G. 2009. Medizinische Mikrobiologie. [Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, klinische Infektiologie, Hygiene] ; 237 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Jacobsen JN, Andersen AS, Krogh KA. 2012. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing on cellular wound healing responses in vitro. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 44 (8):615-619.
- James GA, Swogger E, Wolcott R, Secor P, Sestrich J, Costerton JW, Stewart PS. 2008. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and regeneration*, 16 (1):37-44.
- Jensen PØ, Bjarnsholt T, Phipps R, Rasmussen TB, Calum H, Christoffersen L, Moser C, Williams P, Pressler T, Givskov M. 2007. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*, 153 (5):1329-1338.

- Jockenhöfer F, Chapot V, Stoffels-Weindorf M, Körber A, Klode J, Buer J, Küpper B, Roesch A, Dissemond J. 2014a. Bacterial spectrum colonizing chronic leg ulcers: a 10-year comparison from a German wound care center. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft= Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, 12 (12):1121-1127.
- Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, Valesky E, Wollina U, Weichenthal M, Karrer S. 2014b. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *International wound journal*.
- Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, Valesky E, Wollina U, Weichenthal M, Karrer S, Klode J, Dissemond J. 2013. Bacteriological pathogen spectrum of chronic leg ulcers: Results of a multicenter trial in dermatologic wound care centers differentiated by regions. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 11 (11):1057-1063.
- Jung A. 2005. Sequentielle genotypisierung von *Pseudomonas aeruginosa*-isolaten und übereinstimmung von bakteriologischen proben aus dem oberen und unteren respirationstrakt von patienten mit cystischer fibrose: Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät-Universitätsklinikum Charité.
- Kahl BC, Becker K, Löffler B. 2016. Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections. *Clin Microbiol Rev*, 29 (2):401-427.
- Kahl M. 2014. Charakterisierung der Aktivität von Proteasen aus dem Maden-Exkretions-Produkt von *Lucilia sericata* in der humanen Blutgerinnung als Teilprozess der Wundheilung.
- Keast D, Bowering C, Evans A, Mackean G, Burrows C, D'Souza L. 2004. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 12 (3 Suppl):S1.
- Kern WV. 2010. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: progresses and challenges. *Current opinion in infectious diseases*, 23 (4):346-358.
- Kipp F, Ziebuhr W, Becker K, Krimmer V, Höß N, Peters G, Von Eiff C. 2003. Detection of *Staphylococcus aureus* by 16S rRNA directed in situ hybridisation in a patient with a brain abscess caused by small colony variants. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74 (7):1000-1002.
- Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Fazli M, Madsen KG, Pedersen J, Moser C, Tolker-Nielsen T, Høiby N, Givskov M, Bjarnsholt T. 2008. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *Journal of clinical microbiology*, 46 (8):2717-2722.

- Klein S, Schreml S, Dolderer J, Gehmert S, Niederbichler A, Landthaler M, Prantl L. 2013. Evidenzbasierte topische Therapie chronischer Wunden nach dem TIME-Prinzip. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 11 (9):819-830.
- Körber A, Schmid E, Buer J, Klode J, Schadendorf D, Dissemmond J. 2010. Bacterial colonization of chronic leg ulcers: current results compared with data 5 years ago in a specialized dermatology department. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 24 (9):1017-1025.
- Körber A, Klode J, Al-Benna S, Wax C, Schadendorf D, Steinstraesser L, Dissemmond J. 2011. Genese des chronischen Ulcus cruris bei 31 619 Patienten im Rahmen einer Expertenbefragung in Deutschland. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 9 (2):116-122.
- Krischak G, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. 2007. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. Journal of wound care, 16 (2):76-78.
- Latifi A, Foglino M, Tanaka K, Williams P, Lazdunski A. 1996. A hierarchical quorum-sensing cascade in *Pseudomonas aeruginosa* links the transcriptional activators LasR and RhIR (VsmR) to expression of the stationary-phase sigma factor RpoS. Molecular microbiology, 21 (6):1137-1146.
- Leaper DJ. 2006. Silver dressings: their role in wound management. International wound journal, 3 (4):282-294.
- Leid JG, Shirtliff ME, Costerton J, Stoodley P. 2002. Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to *Staphylococcus aureus* biofilms. Infection and immunity, 70 (11):6339-6345.
- Lewandowski Z, Stoodley P, Altobelli S, Fukushima E. 1994. Hydrodynamics and kinetics in biofilm systems-recent advances and new problems. Water Science and Technology, 29 (10-11):223-229.
- Li J, Chen J, Kirsner R. 2007. Pathophysiology of acute wound healing. Clinics in dermatology, 25 (1):9-18.
- Lorentzen HF, Gottrup F. 2006. Clinical assessment of infection in nonhealing ulcers analyzed by latent class analysis. Wound repair and regeneration, 14 (3):350-353.
- Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. 2002. Diabetic neuropathic foot ulcers: the association of wound size, wound duration, and wound grade on healing. Diabetes Care, 25 (10):1835-1839.
- Mast BA, Schultz GS. 1996. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. Wound Repair and Regeneration, 4 (4):411-420.
- Mekkes JR, Westerhof W. 1995. Image processing in the study of wound healing. Clinics in Dermatology, 13 (4):401-407.

- Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. 2007. Impaired wound healing. *Clinics in dermatology*, 25 (1):19-25.
- Metcalf DG, Bowler PG. 2015. Biofilm delays wound healing: A review of the evidence. *Burns & Trauma*, 1 (1):5.
- Meybohm A. 2016. Haut-und Weichteilentzündungen und Wundmanagement. *Allgemeinchirurgische Patienten in der Hausarztpraxis*. Springer, 29-47.
- Mihai MM, Holban AM, Giurcaneanu C, Popa LG, Buzea M, Filipov M, Lazar V, Chifiriuc MC, Popa MI. 2014. Identification and phenotypic characterization of the most frequent bacterial etiologies in chronic skin ulcers. *Rom J Morphol Embryol*, 55 (4):1401-1408.
- Miller CN, Carville K, Newall N, Kapp S, Lewin G, Karimi L, Santamaria N. 2011. Assessing bacterial burden in wounds: comparing clinical observation and wound swabs. *International Wound Journal*, 8 (1):45-55.
- Möller A, Kaehn K, Nolte A. 2008. Erfahrungen mit dem Einsatz polihexanidhaltiger Wundprodukte bei der Versorgung chronischer Wunden–Ergebnisse einer systematischen retrospektiven Untersuchung an 953 Patienten. *Woundmanagement*, 3:64-69.
- Moore K, Hall V, Paull A, Morris T, Brown S, McCulloch D, Richardson MC, Harding KG. 2010. Surface bacteriology of venous leg ulcers and healing outcome. *J Clin Pathol*, 63 (9):830-834.
- Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Spraul M. 2004. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG Diab Stoffw*, 13.
- Mutschler W. 2012. Physiologie und Pathophysiologie der Heilung von Defektwunden. *Der Unfallchirurg*, 115 (9):767-773.
- Nag F, De A, Hazra A, Chatterjee G, Ghosh A, Surana TV. 2014. Chronic venous ulceration of leg associated with peripheral arterial disease: an underappreciated entity in developing country. *International wound journal*, 11 (5):546-549.
- Neumeister B, Geiss H, Braun R, Kimmig P. 2009. *Mikrobiologische Diagnostik*. Stuttgart, German: Thieme Verlag KG:238-243.
- Noonan L, Burge S. 1998. Venous leg ulcers: is pain a problem? *Phlebology*, 13 (1):14-19.
- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. 2014. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 1 (1).
- Oduncu H, Hoppe A, Clark M, Williams RJ, Harding KG. 2004. Analysis of skin wound images using digital color image processing: a preliminary communication. *The international journal of lower extremity wounds*, 3 (3):151-156.
- Panfil E-M, Linde E. 2006. Kriterien zur Wunddokumentation. *Literaturanalyse HessIP März*:32-34.

- Park JE, Barbul A. 2004. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *The American Journal of Surgery*, 187 (5):S11-S16.
- Piatek S, Tautenhahn J, Lobmann R. 2012. Pathogenese und Therapie chronischer Wunden. *Wundatlas*. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 307-357.
- Plewig G, Braun-Falco O. 2012. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Mit 341 Tabellen* Berlin [u.a.]: Springer.
- Price PE, Fagervik-Morton H, Mudge EJ, Beele H, Ruiz JC, Nyström TH, Lindholm C, Maume S, Melby-Østergaard B, Peter Y. 2008. Dressing-related pain in patients with chronic wounds: an international patient perspective. *International Wound Journal*, 5 (2):159-171.
- Pukstad BS, Ryan L, Flo TH, Stenvik J, Moseley R, Harding K, Thomas DW, Espevik T. 2010. Non-healing is associated with persistent stimulation of the innate immune response in chronic venous leg ulcers. *Journal of dermatological science*, 59 (2):115-122.
- Renner R, Seikowski K, Simon JC. 2014. Association of pain level, health and wound status in patients with chronic leg ulcers. *Acta Derm Venereol*, 94 (1):50-53.
- Renner R, Sticherling M, Ruger R, Simon J. 2012. Persistence of bacteria like *Pseudomonas aeruginosa* in non-healing venous ulcers. *Eur J Dermatol*, 22 (6):751-757.
- Rolle M, Mayr A. 2007. *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. 127 Tabellen. 8., überarb Aufl. Aufl. Stuttgart: Enke.
- Rondas A, Schols J, Stobberingh EE, Price PE. 2009. Definition of infection in chronic wounds by Dutch nursing home physicians. *International Wound Journal*, 6 (4):267-274.
- Rondas AA, Schols JM, Halfens RJ, Stobberingh EE. 2013. Swab versus biopsy for the diagnosis of chronic infected wounds. *Adv Skin Wound Care*, 26 (5):211-219.
- Rondas AA, Halfens RJ, Schols JM, Thiesen KP, Trienekens TA, Stobberingh EE. 2015. Is a wound swab for microbiological analysis supportive in the clinical assessment of infection of a chronic wound? *Future Microbiol*, 10:1815-1824.
- Russell AB, Hood RD, Bui NK, LeRoux M, Vollmer W, Mougous JD. 2011. Type VI secretion delivers bacteriolytic effectors to target cells. *Nature*, 475 (7356):343-347.
- Scharffetter-Kochanek K, Schüller J, Meewes C, Hinrichs R, Eich D, Eming S, Wenk J, Wlaschek M. 2003. Das chronisch venöse Ulcus cruris. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 1 (1):58-68.
- Schmidt K, Debus E, Ziegler U, Thiede A. 2000. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 29 (1):62-70.
- Schmidt S. 2016. *Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden. Expertenstandards in der Pflege-eine Gebrauchsanleitung*. Springer, 133-152.

- Schmidtchen A, Holst E, Tapper H, Björck L. 2003. Elastase-producing *Pseudomonas aeruginosa* degrade plasma proteins and extracellular products of human skin and fibroblasts, and inhibit fibroblast growth. *Microbial pathogenesis*, 34 (1):47-55.
- Schreml S, Szeimies R, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. 2010. Oxygen in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology*, 163 (2):257-268.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. 2003. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound repair and regeneration*, 11 (s1):S1-S28.
- Schwarzkopf A, Dissemmond J. 2015. Indikation und praktische Durchführung mikrobiologischer Diagnostik bei Patienten mit chronischen Wunden. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13 (3):203-210.
- Schwarzkopf A, Assenheimer B, Bültmann A. 2012. Hygienefachliche und rechtliche Bewertung der Anwendung von Leitungswasser als Wundspülung. *Wundmanagement*, 6:195-197.
- Siddiqui AR, Bernstein JM. 2010. Chronic wound infection: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 28 (5):519-526.
- Smith DM, Snow DE, Rees E, Zischkau AM, Hanson JD, Wolcott RD, Sun Y, White J, Kumar S, Dowd SE. 2010. Evaluation of the bacterial diversity of pressure ulcers using bTEFAP pyrosequencing. *BMC medical genomics*, 3 (1):1.
- Smola H, Eming SA, Hess S, Werner S, Krieg T. 2001. Wundheilung und Wundheilungsstörungen-Moderne Konzepte zur Pathophysiologie und Therapie. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 98 (43):2802-2808.
- Sondermann W, Dissemmond J. 2014. Klinische Bedeutung von Bakterien beim chronischen Ulcus cruris. *Aktuelle Dermatologie*, 40 (12):523-527.
- Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, Gottrup F. 2009. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *Journal of Surgical Research*, 152 (2):224-230.
- Steinmetz I. 2012. Nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter): *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer, 265-274.
- Stoodley P, Sauer K, Davies D, Costerton JW. 2002. Biofilms as complex differentiated communities. *Annual Reviews in Microbiology*, 56 (1):187-209.
- Striebel HW. 2014. Operative Intensivmedizin. Sicherheit in der klinischen Praxis [s.l.]: Schattauer GmbH, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften.
- Sunderkötter C, Becker K. 2015. Häufige bakterielle Infektionen der Haut-und Weichgewebe: Klinik, Diagnostik und Therapie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13 (6):501-528.

- Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. 2001. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *Journal of Investigative Dermatology*, 117 (5):1027-1035.
- Szabo G, Mandrekar P. 2009. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33 (2):220-232.
- Tandara AA, Mustoe TA. 2004. Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World journal of surgery*, 28 (3):294-300.
- Tuchscher L, Medina E, Hussain M, Volker W, Heitmann V, Niemann S, Holzinger D, Roth J, Proctor RA, Becker K, Peters G, Löffler B. 2011. *Staphylococcus aureus* phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection. *EMBO Mol Med*, 3 (3):129-141.
- Tzaneva S, Heere-Ress E, Kittler H, Böhler K. 2014. Surgical treatment of large vascular leg ulcers: a retrospective review evaluating risk factors for healing and recurrence. *Dermatologic Surgery*, 40 (11):1240-1248.
- Ullrich L, Stolecki D, Grünewald M. 2005. *THIEMEs Intensivpflege und Anästhesie*. 188 Tabellen ; [von führenden Weiterbildungseinrichtungen empfohlen ; mit 25 Filmen auf DVD]. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Vileikyte L. 2001. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 17 (4):246-249.
- von Eiff C, Bettin D, Proctor RA, Rolaufts B, Lindner N, Winkelmann W, Peters G. 1997. Recovery of small colony variants of *Streptococcus aureus* following gentamicin bead placement for osteomyelitis. *Clinical infectious diseases*, 25 (5):1250-1251.
- Vuolo J. 2004. Current options for managing the problem of excess wound exudate. *Professional nurse (London, England)*, 19 (9):487-491.
- Whitney JD. 2005. Overview: acute and chronic wounds. *Nursing Clinics of North America*, 40 (2):191-205.
- Wiegand C, Schönfelder U, Abel M, Ruth P, Kaatz M, Hipler U-C. 2010. Protease and pro-inflammatory cytokine concentrations are elevated in chronic compared to acute wounds and can be modulated by collagen type I in vitro. *Archives of dermatological research*, 302 (6):419-428.
- Wild T, Auböck J. 2007. *Manual der Wundheilung. Chirurgisch-dermatologischer Leitfaden der modernen Wundbehandlung* Vienna: Springer-Verlag/Wien.
- Willenborg S, Eming SA. 2014. Macrophages - sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12 (3):214-221, 214-223.
- Wolcott R. 2015. Disrupting the biofilm matrix improves wound healing outcomes. *J Wound Care*, 24 (8):366-371.
- Wolcott R, Gontcharova V, Sun Y, Zischakau A, Dowd S. 2009a. Bacterial diversity in surgical site infections: not just aerobic cocci any more. *J Wound Care*, 18 (8):317-323.

- Wolcott RD, Gontcharova V, Sun Y, Dowd SE. 2009b. Evaluation of the bacterial diversity among and within individual venous leg ulcers using bacterial tag-encoded FLX and titanium amplicon pyrosequencing and metagenomic approaches. *BMC microbiology*, 9 (1):1.
- Wollina U, Unger L, Stelzner C, Machetanz J, Schellong S. 2013. Ulcus cruris. *Der Internist*, 54 (11):1323-1329.
- Yager DR, Chen SM, Ward SI, Olutoye OO, Diegelmann RF, Kelman Cohen I. 1997. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair and Regeneration*, 5 (1):23-32.
- Zimmer M. 2006. Chirurgie, Orthopädie, Urologie. Kompakte Darstellung der Fachgebiete unter Berücksichtigung der Ausbildungs- und Prüfungsverordnung für Pflegeberufe ; [Prüfungsvorbereitung für Pflegeberufe]. 6. Aufl. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.

9 Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Einteilung der Wundätiologien, Lokalisationen und Komorbiditäten	33
Tabelle 2 – Patientencharakteristika und Ätiologie der chronischen Ulcera	35
Tabelle 3 - Anteil der Wundgrundfarben (%) innerhalb der Wunden.....	41
Tabelle 4 - Verteilung und Charakteristik der erfassten Bakterienspezies.....	43
Tabelle 5 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterien und Wundgröße.....	46
Tabelle 6 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterien und Schmerz (NRS).....	47
Tabelle 7 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterien und Mazeration des Wundrands	47
Tabelle 8 - Darstellung des Zusammenhangs von Bakterien und Mazeration der Wundumgebung	48
Tabelle 9: Bakterien und Fötör	48
Tabelle 10: Bakterien und Rötung des Wundrandes.....	49
Tabelle 11: Bakterien und Rötung der Wundumgebung	49
Tabelle 12: Bakterien und Belagmenge.....	50
Tabelle 13: Bakterien und Exsudatmenge.....	50
Tabelle 14: Bakterien und Wundgrundfarben	51
Tabelle 15 - Legende zu Tabelle 16	55
Tabelle 16 - Überblick der longitudinal untersuchten Patientenpopulation bei Betrachtung der 4 häufigsten Keime und bei Vorhandensein von mindestens 5 Wundabstrichen derselben Wunde.....	56
Tabelle 17 - Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse	69
Tabelle 18 - Darstellung der an der Studie teilnehmenden Probanden inkl. Geschlecht, Alter, Ätiologie der Wunde, bekannter Diabetes mellitus	92
Tabelle 19 - Darstellung der in der Studie untersuchten chronischen Ulcera und deren Wundmerkmale bzw. Eigenschaften der Probanden	94

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Phasen der Wundheilung	17
Abbildung 2 - bakteriologischer Abstrich entsprechend dem Essener Kreisel	23
Abbildung 3 - Altersverteilung der 107 Patienten, gruppiert in männlich und weiblich.....	36
Abbildung 4 - Verteilung der Ätiologien der chronischen Ulcera (n=107).....	37
Abbildung 5 - Lokalisation der chronischen Ulcera (n=107).....	37
Abbildung 6 - Darstellung der Verteilung der Wundgrößen (cm ²) im Gesamtkollektiv (n = 284)	38
Abbildung 7 - Mazeration von Wundrand und Wundumgebung im Gesamtkollektiv (n = 284)	38
Abbildung 8 - Verteilung des Rötungsgrades in Wundumgebung/-rand im Gesamtkollektiv (n = 284)	39
Abbildung 9 - Darstellung der Verteilung von Belag- und Exsudatmenge in den Wunden (n = 282).....	39
Abbildung 10 - Darstellung der Häufigkeit von auffälligem/unauffälligem Fötor (n = 261) ...	40
Abbildung 11 - Darstellung der Verteilung von Wundschmerzen anhand der NRS (n = 219)	40
Abbildung 12 - Darstellung des Anteils der Wundgrundfarben rot, gelb, grün und schwarz (%) innerhalb der Wunden im Gesamtkollektiv (n = 283)	41
Abbildung 13 - Darstellung der Anzahl an Bakterienspezies pro Wunde (n = 277).....	42
Abbildung 14 - Darstellung des Anteils der erfassten Bakterienspezies im Gesamtkollektiv (n = 284).....	44
Abbildung 15 – Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Wundgröße (cm ²) in Abhängigkeit von der bakteriellen Besiedlung (n = 284)	45
Abbildung 16 – Boxplot zur Darstellung der Verteilung der angegebenen Wundschmerzen (NRS) in Abhängigkeit von der bakteriellen Besiedlung (n = 219)	46
Abbildung 17: Bakteriensumme und Anteil der Farbe rot im Wundgrund	52
Abbildung 18: Bakteriensumme und Anteil der Farbe gelb im Wundgrund	52
Abbildung 19: Bakteriensumme und Anteil der Farbe schwarz im Wundgrund	53
Abbildung 20: Bakteriensumme und Anteil der Farbe grün im Wundgrund	53
Abbildung 21 – Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Patientenalters im Zusammenhang mit der Keimbesiedlung (n = 284)	54

9.3 Charakterisierung der Probanden und chronischen Wunden

Tabelle 18 - Darstellung der an der Studie teilnehmenden Probanden inkl. Geschlecht, Alter, Ätiologie der Wunde, bekannter Diabetes mellitus
Abkürzungen: Prbd.-Nr. - Probandennummer; m - männlich; w - weiblich; D.m. II - Diabetes mellitus II; gem. v.-a. - gemischt venös-arteriell; P. G. - Pyoderma gangraenosum; j - ja; n - nein.

Prbd.-Nr.	Geschlecht	Alter	Ätiologie	D.m. II
1	m	60	venös, Polyneuropathie	n
2	m	56	venös	n
3	w	72	venös	n
4	w	58	venös	j
5	m	71	Polyneuropathie	j
6	m	88	venös	n
7	w	78	venös	n
8	m	73	exogen	j
9	m	88	Kontaktekzem	n
10	m	68	venös	n
11	w	87	exogen	n
12	m	52	Polyneuropathie	j
13	w	82	venös	n
14	m	67	gem. v.-a.	j
15	m	52	venös	n
16	w	84	venös	n
17	m	76	gem. v.-a.	n
18	m	72	venös	j
19	w	79	venös	j
20	m	63	exogen	j
21	w	63	gem. v.-a.	j
22	w	77	venös	n
23	w	87	exogen	n
24	w	76	venös	n
25	w	82	venös	n

Prbd.-Nr.	Geschlecht	Alter	Ätiologie	D.m. II
26	w	72	venös	n
27	w	85	venös	n
28	m	69	gem. v.-a.	j
29	m	87	venös	n
30	m	85	gem. v.-a.	n
31	w	75	gem. v.-a., Polyneuropathie	n
32	m	73	venös	j
33	w	74	venös	n
34	m	63	venös	n
35	w	82	venös	n
36	m	84	exogen	j
37	m	56	gem. v.-a.	j
38	m	61	gem. v.-a.	n
39	m	41	venös	n
40	w	83	gem. v.-a.	n
41	m	62	Vaskulitis	n
42	m	48	exogen	n
43	m	78	gem. v.-a.	j
44	m	56	venös	n
45	w	70	venös, Vaskulitis	n
46	m	90	arteriell	n
47	w	86	venös, P. G.	n
48	m	66	Polyneuropathie	j
49	m	66	venös	j
50	w	76	Polyneuropathie	j

Prbd.-Nr.	Geschlecht	Alter	Ätiologie	D.m. II
51	m	63	exogen	n
52	w	55	venös	n
53	m	67	venös	n
54	m	73	gem. v.-a.	j
55	m	59	unklar	n
56	w	47	Vaskulitis	n
57	w	71	venös	n
58	m	83	Polyneuropathie	j
59	m	55	venös	n
60	w	73	unklar	n
61	w	69	Polyneuropathie	j
62	m	51	Polyneuropathie	j
63	m	45	unklar	n
64	m	79	gem. v.-a.	j
65	w	51	exogen	n
66	m	73	venös	n
67	m	42	venös	j
68	w	74	venös	n
69	w	82	gem. v.-a.	j
70	w	50	venös	n
71	w	43	unklar	n
72	m	51	unklar	n
73	m	56	venös	n
74	m	76	venös	j
75	m	71	venös	n
76	m	70	gem. v.-a.	n
77	m	58	exogen	n
78	m	56	arteriell	j
79	w	81	gem. v.-a.	n
80	w	83	venös	n
81	w	57	venös	n

Prbd.-Nr.	Geschlecht	Alter	Ätiologie	D.m. II
82	w	83	venös	n
83	w	82	Polyneuropathie	j
84	w	32	exogen	n
85	w	82	arteriell	j
86	m	77	arteriell	j
87	m	79	gem. v.-a.	n
88	w	82	gem. v.-a.	n
89	w	56	unklar	n
90	w	65	exogen	n
91	m	67	venös	j
92	w	79	venös	n
93	m	55	venös	j
94	w	61	venös	n
95	m	69	gem. v.-a.	n
96	m	67	unklar	n
97	w	71	venös	j
98	m	34	venös	n
99	m	65	Polyneuropathie	j
100	m	63	gem. v.-a.	n
101	m	54	exogen	n
102	m	93	venös	j
103	m	84	venös	n
104	w	75	gem. v.-a.	j
105	m	66	unklar	n
106	w	82	venös	n
107	m	81	Polyneuropathie	j

Tabelle 19 - Darstellung der in der Studie untersuchten chronischen Ulcera und deren Wundmerkmale bzw. Eigenschaften der Probanden
*Abkürzungen: Prbd.-Nr. - Probandennummer; Prbd. - Proband; WR - Wundrand; WU - Wundumgebung; li - links; re - rechts; US - Unterschenkel; OS - Oberschenkel; j - ja; n - nein; k.A. - keine Angaben. *bei diesen Patienten: keine vollständige mikrobiologische Diagnostik; ausschließlich MRSA-Screening.*

Prbd.-Nr.	Abnahme-datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund-größe (cm²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+ /+++)	WU gerötet (-/+ /+++)	Rot-anteil (%)	Gelb-anteil (%)	Schwarz-anteil (%)	Grün-anteil (%)	Belag (-/+ /+++ /+++)	Exsudat (-/+ /+++ /+++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
1	28.05.2010	60	li Außenknöchel	P.mirabilis, <i>E. coli</i>	5,5	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	-	n	2
1	19.07.2010	60	li Außenknöchel	P.mirabilis, <i>E. coli</i> , P.aeruginosa, S.aureus	9,4	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+++	j	2
1	17.09.2010	60	re Innenknöchel	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp., Alcaligenes spp., Citrobacter spp.	k.A.	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	k.A.	k.A.	j	k.A.
1	11.10.2010	61	li Außenknöchel	P.mirabilis, P.aeruginosa	10,6	j	j	+	-	0%	80%	0%	20%	++	+++	j	k.A.
1	25.02.2011	61	li Außenknöchel	P.mirabilis, S.aureus, Enterokokken spp.	10,6	j	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	j	3
1	16.12.2011	62	re Innenknöchel	P.mirabilis, S.aureus	18,8	n	n	+	-	60%	40%	0%	0%	++	++	k.A.	k.A.
1	16.12.2012	63	re Innenknöchel	P.mirabilis, S.aureus	10,6	j	n	-	-	20%	80%	0%	0%	+	+	j	4
2	31.05.2010	56	li Innenknöchel	S.aureus, S.agalactiae	19,4	j	j	+	+	20%	60%	0%	20%	+	+	j	k.A.
2	17.12.2010	56	li Innenknöchel	S.aureus	3,5	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	n	4
2	11.02.2011	56	li Innenknöchel	S.aureus	2,9	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	n	2
2	18.07.2011	57	li Innenknöchel	S.aureus, Enterokokken spp., S.maltophilia	53,0	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+++	j	5
2	17.02.2012	57	li Innenknöchel	P.aeruginosa, S.aureus, vergrün. Strept.	6,3	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	5
2	22.05.2012	58	li Innenknöchel	S.aureus, S.maltophilia	2,0	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	4
2	30.11.2012	58	li Innenknöchel	S.aureus, Enterokokken spp., S.maltophilia	9,8	j	j	+	+	100%	0%	0%	0%	+	++	j	5
2	07.01.2013	58	li Innenknöchel	S.aureus, Enterokokken spp., S.maltophilia	9,8	j	j	+	-	100%	0%	0%	0%	-	+	j	5
2	15.03.2013	59	li Innenknöchel	S.aureus	14,1	j	j	+	++	60%	40%	0%	0%	++	+	n	5
2	08.07.2013	59	li Innenknöchel	S.aureus, S. pneumoniae, Klebsiella spp.	28,3	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	++	+	k.A.	k.A.
2	19.08.2013	59	li Innenknöchel	S.aureus, Klebsiella spp.	19,2	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	+++	+++	j	6
2	13.09.2013	59	li Innenknöchel	S.aureus, vergrün. Strept., Klebsiella spp.	17,9	j	n	+	+	0%	100%	0%	0%	-	+	j	6
2	11.11.2013	59	li Innenknöchel	S.aureus, S. pneumoniae, Klebsiella spp.	22,0	j	j	+	+	0%	60%	0%	40%	+	++	j	7
2	30.01.2014	59	re US tibial	<i>E. coli</i> , Klebsiella spp.	4,9	n	n	++	+	0%	100%	0%	0%	++	+	j	8
2	02.06.2014	60	re US tibial	<i>E. coli</i>	3,6	n	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	k.A.	k.A.
3	31.05.2010	72	li Innenknöchel	P.aeruginosa, S.aureus, Klebsiella spp.	31,4	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	++	+++	n	k.A.
3	09.08.2010	72	li Innenknöchel	P.mirabilis, <i>E. coli</i> , P.aeruginosa, S.aureus	31,4	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	++	+++	n	k.A.
4	04.06.2010	58	re US medial	S.aureus, Enterobacter spp.	11,8	n	n	+	+	0%	100%	0%	0%	+++	++	j	k.A.
5	04.06.2010	71	re US frontal	P.aeruginosa, S.aureus, Enterobacter spp.	7,5	j	n	+	-	60%	20%	0%	20%	+	++	n	k.A.
6	21.06.2010	88	li US lateral	S.aureus, koagulaseneg. Strept.	1,2	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
6	25.03.2011	89	li US frontal	S.aureus, Enterokokken spp., koagulaseneg. Strept.	1,6	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	2

Prbd.-Nr.	Abnahme-datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund-größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+ /++)	WU gerötet (-/+ /++)	Rot-anteil (%)	Gelb-anteil (%)	Schwarz-anteil (%)	Grün-anteil (%)	Belag (-/+ /++ /+++)	Exsudat (-/+ /++ /+++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
6	22.08.2011	90	li US	S.aureus, koagulaseneg. Strept., Citrobacter spp.	0,8	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
7	21.06.2010	78	re US medial	P.aeruginosa, koagulaseneg. Strept., Klebsiella spp.	4,7	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	++	+++	n	3
7	20.08.2010	78	re US medial	P.aeruginosa, S.marcescens	4,7	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	++	+++	n	3
7	15.10.2010	78	re US medial	P.aeruginosa, S.marcescens	4,7	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	++	++	k.A.	2
8	21.06.2010	73	re US lateral	P.aeruginosa, S.aureus, S.agalactiae	102,1	j	j	++	+	100%	0%	0%	0%	-	++	n	k.A.
8	20.05.2011	73	re US lateral	S.aureus, S.pyogenes	2,4	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	k.A.
8	22.06.2012	75	re US frontal	S.aureus	0,8	n	n	-	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	k.A.
9	16.07.2010	88	re US medial	P.mirabilis, Enterokokken spp., Enterobacter spp.	30,6	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	++	++	j	0
9	27.08.2010	88	li US frontal	P.mirabilis, P.aeruginosa, S.aureus	102,1	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	++	++	n	5
10	19.07.2010	68	re US medial	P.mirabilis, P.aeruginosa, S.aureus, Alcaligenes spp.	37,7	j	n	+	-	0%	80%	0%	20%	++	+	j	0
10	28.02.2011	69	re US medial	P.aeruginosa, Enterokokken spp.	81,6	j	n	+	-	0%	80%	0%	20%	++	+	j	0
10	14.11.2011	69	re US lateral	P.mirabilis	60,5	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	++	+	j	0
10	29.04.2013	71	li US	P.mirabilis, P.aeruginosa	31,8	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	++	+	n	0
10	16.12.2013	71	re US medial	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp., koagulaseneg. Staph.	88,4	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	++	+	n	0
10	07.07.2014	72	re US medial	P.mirabilis, Bacteroides spp., Morganella morganii	47,1	j	n	-	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	4
11	19.07.2010	87	li Oberarm	S.aureus	4,2	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
12	23.07.2010	52	re OS proximal	S.aureus, koagulaseneg. Staph.	17,3	n	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
12	15.10.2010	53	re OS proximal	S.aureus	12,6	j	n	+	-	40%	40%	0%	20%	+	+	n	0
12	07.01.2011	53	re OS proximal	S.aureus, nicht-hämoly. Strept.	6,1	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
12	17.06.2011	53	re OS lateral	S.aureus	1,9	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
12	21.01.2013	55	re OS lateral	S.aureus	12,2	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
13	23.07.2010	82	li Innenknöchel	P.aeruginosa, S.aureus, <i>MRSA</i> , S.marcescens	28,3	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
13	10.09.2010	82	li Innenknöchel	S.aureus, <i>MRSA</i>	23,6	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
13	19.11.2010	82	re US	P.aeruginosa, S.marcescens	1,2	j	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	j	0
13	21.01.2011	82	li Innenknöchel	S.aureus, <i>MRSA</i>	12,4	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	-	n	0
14	02.08.2010	67	li US	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp.	63,7	j	j	+	+	20%	80%	0%	0%	+	+	n	6
14	13.09.2010	67	li US	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp., Klebsiella spp., Acinetobacter spp.	60,3	j	j	+	+	20%	40%	0%	40%	+	++	j	6
14	21.03.2011	68	re US	<i>E. coli</i> , P.aeruginosa, S. marcescens, Fusobacterium spp., Peptostreptokokken	13,5	j	j	+	+	40%	60%	0%	0%	+	+	j	6

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
15	06.08.2010	52	re Innenknöchel	<i>E. coli</i>	2,4	n	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	10
15	01.10.2010	52	re Innenknöchel	<i>E. coli</i> , Enterokokken spp.	6,3	j	j	+	+	100%	0%	0%	0%	-	+	n	k.A.
16	13.08.2010	84	li US medial	<i>P.mirabilis</i> , Enterokokken spp., <i>Acinetobacter</i> spp.	2,9	n	n	-	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	k.A.
16	01.10.2010	84	li US medial	<i>P.mirabilis</i> , koagulaseneg. Staph.	1,3	j	n	+	-	0%	80%	0%	20%	++	+	n	k.A.
16	06.05.2011	84	li US medial	<i>P.mirabilis</i> , <i>S.aureus</i>	1,8	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	j	0
16	17.06.2011	84	li US medial	<i>P.mirabilis</i>	1,8	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
16	08.06.2012	85	li US medial	<i>P.mirabilis</i> , <i>S.aureus</i>	5,9	n	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
16	08.02.2013	86	li US lateral	<i>S.aureus</i>	19,4	n	n	+	-	0%	60%	0%	40%	++	+	j	0
16	19.04.2013	86	li US medial	<i>P.mirabilis</i> , koagulaseneg. Staph.	12,4	n	n	-	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
16	18.10.2013	87	li US lateral	<i>P.mirabilis</i> , <i>S.aureus</i>	20,8	n	n	-	-	0%	100%	0%	0%	++	+	j	0
16	04.07.2014	87	li US lateral	<i>S.aureus</i> , G-Streptokokken, <i>S.agalactiae</i>	8,8	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	k.A.	0
16	21.11.2014	88	re US	<i>P.mirabilis</i> , <i>P.aeruginosa</i>	0,6	n	n	-	-	20%	80%	0%	0%	+	-	n	0
17	16.08.2010	76	li US frontal	<i>S.aureus</i>	0,8	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
17	17.01.2011	76	re US medial	<i>S.aureus</i>	2,4	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
17	20.06.2011	77	re US medial	<i>S.aureus</i> , <i>Bacteroides</i> spp.	0,8	j	n	-	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
17	04.02.2013	78	li US frontal	koagulaseneg. Staph., <i>Morganella</i> <i>morganii</i>	2,4	j	n	-	-	0%	100%	0%	0%	+	+	j	0
17	13.05.2013	78	re US medial	<i>S.aureus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Morganella morganii</i>	19,2	j	n	+	+	40%	60%	0%	0%	+	+	j	0
17	02.09.2013	79	re US medial	<i>P.aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i>	19,2	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	+	+	j	0
18	20.08.2010	72	re US frontal	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.	3,1	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	-	n	2
19	20.08.2010	79	li US medial	<i>P.aeruginosa</i>	4,5	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	2
19	21.02.2011	79	li US medial	<i>P.mirabilis</i> , <i>P.aeruginosa</i>	58,9	j	n	+	+	100%	0%	0%	0%	-	+	n	10
20	27.08.2010	63	re Unterbauch	<i>S.aureus</i>	48,7	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	2
20	03.01.2011	64	re Unterbauch	<i>S.aureus</i>	2,4	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
20	11.03.2011	64	re Unterbauch	<i>S.aureus</i>	6,8	n	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
20	17.06.2011	64	re Unterbauch	<i>S.aureus</i> , <i>Morganella morganii</i>	7,1	n	n	+	-	0%	100%	0%	0%	+	+	n	0
21	27.08.2010	63	li US medial	<i>P.mirabilis</i> , <i>P.aeruginosa</i>	46,3	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	8
21	05.12.2011	65	li US medial	<i>S.aureus</i>	1,6	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
21	22.06.2012	65	re US medial	<i>S.aureus</i>	0,4	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
21	04.02.2013	66	li US medial	<i>S.aureus</i>	5,2	j	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	++	n	0
21	26.04.2013	66	li US medial	<i>S.aureus</i>	3,9	j	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
22	27.08.2010	77	li US medial	<i>S.aureus</i>	0,5	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
23	03.09.2010	87	li OS	(steril)	78,5	j	n	+	+	100%	0%	0%	0%	+	+	n	0
23	17.01.2011	87	li OS	S.aureus	306,3	j	n	+	-	60%	20%	0%	20%	+	++	n	0
24	03.09.2010	76	li Innenknöchel	<i>E. coli</i> , <i>S.agalactiae</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	4,7	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+++	+	j	8
24	19.11.2010	76	li Innenknöchel	S.aureus, <i>S.agalactiae</i>	0,2	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	2
25	06.09.2010	82	li Innenknöchel	<i>P.aeruginosa</i>	2,9	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	++	+	n	0
25	28.01.2011	83	li Innenknöchel	<i>Prevotella</i> , <i>Capnocytophaga</i>	1,6	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
25	26.08.2013	85	li Innenknöchel	<i>P.mirabilis</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Enterokokken</i> spp.	2,4	n	n	-	-	0%	100%	0%	0%	+	+	j	0
26	06.09.2010	72	re Knöchel	<i>E. coli</i> , <i>P.aeruginosa</i> , G-Streptokokken	15,3	j	n	-	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	k.A.
26	28.01.2011	72	re Knöchel	<i>E. coli</i> , G-Streptokokken	31,4	j	n	-	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	3
26	27.05.2011	72	re Knöchel	<i>E. coli</i> , G-Streptokokken	24,7	j	n	-	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	k.A.
26	05.12.2011	73	re Knöchel	<i>E. coli</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i> , G- Streptokokken, <i>Klebsiella</i> spp.	27,5	j	n	-	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	k.A.
26	15.04.2013	74	re Knöchel	<i>E. coli</i> , <i>S.aureus</i> , Enterokokken spp., <i>S.</i> <i>Maltophilia</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	25,1	j	n	+	-	0%	100%	0%	0%	+	+	k.A.	k.A.
26	14.10.2013	75	li Innenknöchel	<i>E. coli</i> , <i>S.maltophilia</i>	5,9	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	+	+	n	8
27	06.09.2010	83	re US frontal	<i>P.mirabilis</i> , <i>S.aureus</i> , Enterokokken spp.	1,2	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	++	+	n	5
27	06.12.2010	84	re US frontal	<i>S.aureus</i>	1,6	n	n	-	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	5
27	21.02.2011	84	re US frontal	<i>S.aureus</i> , koagulaseneg. Staph.	2,0	j	n	-	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	6
27	23.05.2011	84	re US frontal	<i>P.mirabilis</i> , <i>S.aureus</i> , koagulaseneg. Staph.	1,2	j	n	-	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	5
27	22.08.2011	84	re US frontal	<i>P.mirabilis</i> , <i>S.aureus</i>	0,4	j	n	-	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	5
27	27.01.2012	85	re US frontal	<i>P.mirabilis</i> , <i>S.aureus</i>	0,3	j	n	-	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	5
28	10.09.2010	69	re US lateral	<i>P.mirabilis</i> , koagulaseneg. Staph., Enterobacter spp.	2,4	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	6
28	29.11.2010	70	re US lateral	nicht-hämols. Strept., Enterobacter spp.	1,5	j	n	-	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
28	21.02.2011	70	re US lateral	Enterobacter spp.	0,3	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	-	n	0
28	09.05.2011	70	re US lateral	Enterobacter spp.	1,0	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	-	n	3
28	16.01.2012	71	re US medial	<i>S.aureus</i> , koagulaseneg. Staph.	1,0	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	-	n	0
28	11.01.2013	72	re Außenknöchel	G-Streptokokken, koagulaseneg. Staph., Enterobacter spp.	0,3	n	n	-	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
28	01.07.2013	72	re Außenknöchel	Enterobacter spp., Acinetobacter spp.	4,1	j	n	-	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	7
28	13.09.2013	72	re US lateral	Enterobacter spp., Acinetobacter spp.	2,0	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	++	+	n	0
29	13.09.2010	87	li Innenknöchel	<i>P.mirabilis</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Morganella</i> <i>morganii</i>	3,5	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	j	0
29	07.02.2011	87	li Innenknöchel	(steril)	7,9	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	+	+	j	0
30	17.09.2010	85	li Innenknöchel	<i>P.aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i>	0,4	n	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
30	14.01.2011	85	re US medial	P.aeruginosa, S.aureus	0,6	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
31	27.09.2010	73	re US lateral	P.aeruginosa, S.aureus	0,8	n	n	+	-	0%	100%	0%	0%	++	-	n	0
31	09.05.2011	74	re US lateral	P.aeruginosa	51,8	j	n	++	++	20%	60%	0%	20%	++	+	n	6
31	10.06.2011	74	re US lateral	P.aeruginosa, S.aureus	60,5	j	n	++	+	20%	40%	0%	40%	++	+	j	0
31	04.11.2011	74	re US lateral	vergrün. Strept.	19,2	j	n	+	-	60%	20%	0%	20%	+	+	k.A.	k.A.
31	09.01.2012	75	re US lateral	vergrün. Strept.	6,5	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
32	01.10.2010	73	li Außenknöchel	P.aeruginosa	1,2	n	n	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	8
32	17.12.2010	73	li Außenknöchel	P.aeruginosa	2,0	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	0
32	18.03.2011	74	li Außenknöchel	P.aeruginosa	1,2	j	j	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	0
32	20.05.2011	74	li Außenknöchel	(steril)	1,0	j	n	-	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
32	20.06.2011	74	li Außenknöchel	koagulaseneg. Staph.	0,5	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
32	02.07.2012	75	li Außenknöchel	S.aureus	0,3	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
33	19.11.2010	73	re US	P.aeruginosa	2,0	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	+++	+	n	6
33	04.03.2011	74	re US	P.aeruginosa, Morganella morganii	1,5	j	n	++	++	0%	100%	0%	0%	++	+	j	5
34	13.09.2010	63	li US medial	koagulaseneg. Staph.	0,8	j	n	+	+	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
34	15.07.2011	64	li US medial	S.aureus, Enterobacter spp.	0,6	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	-	j	0
35	07.01.2011	81	re US frontal	P.mirabilis, S.aureus	4,1	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	0
35	22.07.2011	82	re US frontal	P.mirabilis	0,3	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
36	24.01.2011	84	Bauch	(steril)	8,6	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
36	18.11.2011	85	Bauch	vergrün. Strept., koagulaseneg. Staph.	18,0	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
36	03.02.2012	85	Bauch	S.aureus	36,3	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
36	19.10.2012	86	Bauch	(steril)	55,3	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
37	24.01.2011	54	li Außenknöchel	P.aeruginosa, Prevotella	135,5	j	n	+	+	0%	100%	0%	0%	++	+++	n	10
37	23.09.2011	55	li Außenknöchel	P.aeruginosa	78,5	n	n	+	+	40%	40%	0%	20%	++	+++	n	0
37	28.11.2011	55	li Außenknöchel	P.aeruginosa	50,3	n	n	+	+	60%	20%	0%	20%	+	++	n	0
37	27.04.2012	56	li Außenknöchel	P.aeruginosa	20,6	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	++	+	n	3
37	09.07.2012	56	li Außenknöchel	P.aeruginosa	38,9	n	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	4
38	07.01.2011	61	li Vorfuß	P.mirabilis, P.aeruginosa	61,3	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	++	j	10
38	30.05.2011	61	li Vorfuß	P.mirabilis, P.aeruginosa	17,2	n	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	j	5
38	10.10.2011	62	li Vorfuß	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp.	20,4	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	j	5
38	12.03.2012	62	li Vorfuß	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp.	29,5	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	j	5

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
38	15.10.2012	63	li Vorfuß	P.mirabilis, P.aeruginosa	22,6	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	j	5
38	07.01.2013	63	li Vorfuß	P.mirabilis, P.aeruginosa	20,6	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	j	10
39	14.01.2011	41	re Fuß	P.mirabilis, S.aureus, Prevotella, Morganella morganii	20,0	j	n	+	-	20%	20%	60%	0%	++	++	j	0
40	07.02.2011	83	li Innenknöchel	P.aeruginosa	13,7	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	k.A.
40	25.07.2011	83	li US lateral	P.aeruginosa	8,2	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	n	2
41	14.02.2011	62	re US frontal	S.aureus	0,6	j	n	++	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	7
41	28.02.2011	62	re US frontal	(steril)	0,5	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	7
41	18.03.2011	62	li US frontal	S.aureus, Enterokokken spp.	0,8	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	++	+	n	7
41	29.07.2011	63	li US frontal	P.aeruginosa, S.aureus	2,0	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	+	+	n	7
42	07.03.2011	48	Bauch	P.aeruginosa, S.aureus, S.agalactiae	5,9	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	k.A.
42	18.11.2011	49	Bauch	S.aureus, S.agalactiae	5,9	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	5
43	07.03.2011	78	re US lateral	koagulaseneg. Staph.	60,1	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	++	n	3
43	23.05.2011	79	re US lateral	<i>E. coli</i> , S.aureus, S. agalactiae, Moraxella catarrhalis	11,0	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
43	05.12.2011	79	re Innenknöchel	P.aeruginosa, <i>MRSA</i>	17,3	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
43	08.03.2013	80	re Innenknöchel	P.mirabilis, P.aeruginosa	3,1	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	k.A.
43	06.09.2013	81	re Innenknöchel	P.mirabilis, P.aeruginosa, S.aureus	2,0	n	n	-	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	2
43	23.06.2014	82	re Innenknöchel	P.mirabilis, P.aeruginosa	1,2	n	n	-	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	2
44	20.05.2011	56	re Außenknöchel	<i>E. coli</i>	3,5	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	9
44	25.07.2011	56	re Innenknöchel	Staphylococcus spp.	1,3	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	6
44	03.02.2012	56	re Außenknöchel	S.aureus, Enterokokken spp.	0,2	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	-	n	6
44	08.06.2012	57	li Innenknöchel	S.aureus	4,9	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	8
45	05.08.2011	70	re US lateral	P.aeruginosa, Citrobacter spp.	0,2	n	n	++	-	0%	20%	80%	0%	+	+	n	k.A.
45	04.11.2011	70	re US lateral	P.aeruginosa	0,3	j	j	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
45	14.11.2011	70	re US lateral	P.aeruginosa	0,3	j	j	++	++	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
45	09.01.2012	70	re US lateral	P.aeruginosa	2,7	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	+	+	n	2
46	25.11.2011	90	re Innenknöchel	P.aeruginosa, <i>MRSA</i>	10,6	j	j	++	+	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
46	18.06.2012	90	re Innenknöchel	<i>E. coli</i> , P.aeruginosa, S.aureus	11,8	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	+	+	j	0
46	11.11.2013	92	re Innenknöchel	P.aeruginosa, S.marcescens	20,4	j	n	++	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	2
47	07.11.2011	86	re US lateral	S.aureus, Citrobacter spp.	117,8	j	n	++	+	40%	60%	0%	0%	+	+	k.A.	k.A.
47	18.11.2011	86	re US lateral	P.mirabilis, P.aeruginosa, Citrobacter spp.	117,8	j	n	++	+	40%	60%	0%	0%	+	+	j	7
47	20.01.2012	86	re US lateral	P.mirabilis, P.aeruginosa	122,5	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+++	+	j	8

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
48	02.07.2012	66	li US	S.aureus	0,5	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	-	n	3
48	04.02.2013	67	li US	S.aureus	0,1	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	-	n	k.A.
49	06.01.2012	66	linker US	P.aeruginosa	12,6	n	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	k.A.
49	21.05.2012	66	linker US	P.aeruginosa, S.aureus	44,9	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	k.A.	k.A.
49	09.09.2013	68	re US	koagulaseneg. Staph.	2,0	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	k.A.	k.A.
50	16.01.2012	76	li Knöchel lateral	P.mirabilis, P.vulgaris, <i>MRSA</i> , Morganella morganii	117,8	j	j	++	++	60%	40%	0%	0%	+	+++	n	8
50	29.04.2013	77	li US med	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp.	2,0	j	j	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	k.A.
51	23.01.2012	63	re Achillissehne	S.aureus, G-Streptokokken	0,3	n	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
51	06.05.2013	64	re Achillissehne	S.aureus, C-Streptokokken, Bacteroides spp., Prevotella	2,6	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	k.A.
52	09.07.2012	55	li Außenknöchel	S.aureus	2,0	j	j	++	+	40%	60%	0%	0%	+	++	n	k.A.
52	13.05.2013	56	li Außenknöchel	S.aureus	1,1	n	n	++	++	80%	20%	0%	0%	+	+	n	2
52	30.09.2013	56	li Außenknöchel	S.aureus	2,9	j	j	+	+	0%	100%	0%	0%	+	+	n	k.A.
53	20.06.2011	67	re Innenknöchel	P.mirabilis	0,8	j	n	++	++	0%	100%	0%	0%	+	+	n	7
53	03.02.2012	67	li Innenknöchel	S.aureus	1,2	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	-	n	5
53	09.07.2012	68	li Innenknöchel	Enterobacter spp.	2,9	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	+	-	n	k.A.
53	23.04.2013	69	li Innenknöchel	Klebsiella spp., Enterobacter spp.	7,9	j	j	++	+	0%	100%	0%	0%	++	++	j	6
53	18.11.2013	69	re Innenknöchel	S.aureus, Enterobacter spp.	2,4	j	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	k.A.
54	20.09.2010	73	re US frontal	P.aeruginosa, S.aureus	27,5	j	n	++	-	60%	40%	0%	0%	+	++	j	8
55	24.09.2010	59	li Außenknöchel	S.aureus	0,8	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	k.A.
56	24.09.2010	47	li Außenknöchel	koagulaseneg. Staph.	0,6	n	n	-	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	k.A.
57	11.10.2010	71	li Außenknöchel	koagulaseneg. Staph.	0,2	n	n	-	-	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
58	24.01.2011	83	li Knie	S.aureus, S.agalactiae	1,6	n	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
59	14.02.2011	55	re US medial	S.aureus, S.agalactiae, Klebsiella spp.	2,4	n	n	+	+	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
60	26.11.2010	73	li US medial	P.mirabilis, <i>E. coli</i> , P.aeruginosa, Entero- kokken spp.	28,3	j	n	++	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	8
60	14.02.2011	74	li US medial	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp., S. Gordonii	28,3	j	n	++	+	60%	20%	0%	20%	+	+	n	8
61	25.02.2011	69	re US frontal	S.aureus	0,9	j	n	++	+	20%	80%	0%	0%	+	+	n	3
62	11.03.2011	51	re US	<i>E. coli</i> , P.aeruginosa, Enterokokken spp.	4,3	j	n	++	++	0%	60%	0%	40%	+	+	k.A.	4
63	25.03.2011	45	li US frontal	S.aureus, S.pyogenes	23,6	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
64	25.03.2011	79	re US medial	P.aeruginosa, koagulaseneg. Staph.	94,2	j	n	++	+	20%	40%	40%	0%	++	+	k.A.	k.A.
65	27.05.2011	51	li US medial	koagulaseneg. Staph.	1,2	j	n	+	-	40%	60%	0%	0%	+	+	k.A.	k.A.

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
66	19.08.2011	73	re US medial	S.aureus	40,6	j	n	++	+	60%	40%	0%	0%	+	+	j	k.A.
67	23.09.2011	42	li US medial	Enterobacter spp.	1,8	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	2
68	07.11.2011	74	re Innenknöchel	<i>E. coli</i> , C-Streptokokken, Alcaligenes spp.	19,2	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	n	9
69	07.11.2011	82	re US lateral	P.aeruginosa, S.agalactiae	71,5	j	j	++	++	40%	60%	0%	0%	++	++	n	2
70	25.11.2011	50	re Innenknöchel	P.mirabilis, S.aureus, koagulaseneg. Staph.	0,8	j	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
71	20.01.2012	43	re Innenknöchel	S.aureus, C-Streptokokken	2,4	n	n	++	-	40%	60%	0%	0%	+	-	n	10
72	23.01.2012	51	li US frontal	S.aureus	6,3	n	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	k.A.
73	23.01.2012	56	re US medial	<i>E. coli</i> , S.aureus, Acinetobacter spp., Peptostreptokokken, Prevotella, Morganella morganii	20,4	j	n	++	++	20%	80%	0%	0%	++	+	n	4
74	27.01.2012	76	li Innenknöchel	P.aeruginosa, S.aureus	1,2	j	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
74	19.03.2012	76	li Innenknöchel	P.aeruginosa, S.aureus, Klebsiella spp.	3,5	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
74	18.06.2012	77	li Innenknöchel	P.aeruginosa, S.aureus	2,4	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
74	21.01.2013	77	re Außenknöchel	P.aeruginosa, S.aureus, koagulaseneg. Staph., S.marcescens	10,6	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
74	15.03.2013	77	re Außenknöchel	P.aeruginosa, S.marcescens	k.A.	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
74	06.09.2013	78	re US	P.aeruginosa, S.aureus, Klebsiella spp., S.marcescens, Peptostreptokokken, Eikenella corrodens	3,1	j	n	-	-	0%	100%	0%	0%	+	+	n	0
74	18.11.2013	78	re US	P.aeruginosa	18,8	j	n	+	-	0%	100%	0%	0%	++	+	n	0
75	08.07.2013	71	li US frontal	(steril)	0,8	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
76	21.05.2012	70	re Innenknöchel	G-Streptokokken, Acinetobacter spp.	10,6	j	j	+	+	20%	80%	0%	0%	+	++	j	k.A.
76	18.06.2012	70	re Innenknöchel	S.aureus, G-Streptokokken, Alcaligenes spp., Acinetobacter spp.	6,3	j	j	+	+	40%	60%	0%	0%	+	++	k.A.	k.A.
77	29.06.2012	58	Bauch	S.aureus, Staphylococcus spp., koagulaseneg. Staph., Fusobacterium spp.	0,1	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	k.A.
78	29.06.2012	56	re US	S.aureus, S.agalactiae, H.parainfluenzae	9,4	j	n	+	+	0%	100%	0%	0%	+	++	k.A.	k.A.
79	05.07.2013	81	re Innenknöchel	G-Streptokokken, Enterobacter spp., Acinetobacter spp.	4,7	j	j	++	++	0%	100%	0%	0%	++	+	n	k.A.
79	11.10.2013	81	re US frontal	P.mirabilis, P.aeruginosa	10,2	j	j	++	++	80%	20%	0%	0%	+	+++	k.A.	k.A.
80	19.10.2012	83	re US medial	S.aureus	9,4	j	n	++	++	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
81	14.01.2013	57	li Außenknöchel	S.aureus	5,9	j	n	++	++	100%	0%	0%	0%	-	+	n	10
81	13.01.2014	58	li Außenknöchel	(steril)	0,2	n	n	+	+	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
82	21.01.2013	82	li US lateral	S.aureus	9,6	j	n	++	+	0%	100%	0%	0%	+	+	n	7
82	04.11.2013	83	li US fibular	P.aeruginosa, S.aureus	7,9	j	n	++	++	0%	100%	0%	0%	++	+	j	k.A.
83	21.01.2013	82	li US	(steril)	24,3	j	n	+	+	40%	60%	0%	0%	+	+	k.A.	k.A.
84	08.03.2013	32	li Unterarm	S.aureus	4,1	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	k.A.

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm ²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
85	05.04.2013	82	re US	P.aeruginosa, vergrün. Strept.	62,8	j	n	+	+	0%	100%	0%	0%	++	++	j	10
86	15.04.2013	77	li US medial	S.aureus	35,3	n	n	+	+	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
86	13.09.2013	77	li US medial	S.aureus	0,8	n	n	+	+	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
86	06.06.2014	78	li US medial	S.aureus	1,0	n	n	+	+	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
87	19.04.2013	79	li US	P.aeruginosa, S.aureus, Enterokokken spp., G-Streptokokken	11,0	j	n	+	+	0%	100%	0%	0%	+	+	j	k.A.
87	08.11.2013	79	re US medial	P.aeruginosa, S.aureus, G-Streptokokken	11,8	j	n	++	++	0%	100%	0%	0%	++	+	n	k.A.
88	22.04.2013	82	li US	P.mirabilis, P.aeruginosa, Enterokokken spp., Morganella morganii	35,3	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	k.A.	k.A.
89	13.05.2013	56	li US dorsal	koagulaseneg. Staph., Klebsiella spp., Aeromonas hydrophilia	2,5	n	n	++	+	0%	100%	0%	0%	++	-	n	5
90	30.09.2013	65	Bauch	S.aureus	10,7	n	n	+	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
91	19.08.2013	67	re Innenknöchel	P.mirabilis, P.aeruginosa	5,7	j	n	+	+	0%	100%	0%	0%	+	-	j	k.A.
92	23.08.2013	79	li Innenknöchel	koagulaseneg. Staph.	2,8	j	n	+	+	20%	80%	0%	0%	+	+	n	0
92	30.08.2013	79	li Innenknöchel	S.aureus	2,8	j	n	+	+	80%	20%	0%	0%	+	-	n	0
92	22.11.2013	79	li Innenknöchel	S.aureus	1,0	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	-	n	0
93	25.11.2013	55	re Außenknöchel	S.aureus	0,8	j	n	+	-	0%	100%	0%	0%	+	+	n	k.A.
94	30.08.2013	61	re US	P.mirabilis, E. coli, S.aureus, Enterokok- ken spp.	117,8	j	n	+	-	0%	100%	0%	0%	++	+	j	k.A.
94	25.11.2013	61	re US	P.mirabilis, E. coli, S.aureus, Bacteroides spp.	117,8	j	n	+	-	20%	80%	0%	0%	++	+	n	k.A.
94	30.06.2014	62	re US	P.mirabilis	201,1	j	n	++	+	20%	80%	0%	0%	+++	+	j	k.A.
94	12.01.2015	63	re US	P.mirabilis, P.aeruginosa, S.aureus, Providencia stuartii	212,1	j	n	++	+	20%	80%	0%	0%	++	+++	k.A.	k.A.
95	02.09.2013	69	li US medial	S.marcescens	1,8	n	n	+	-	20%	80%	0%	0%	+	+	n	5
96	02.09.2013	67	re Innenknöchel	S.aureus, koagulaseneg. Staph., S.agalactiae	7,1	j	n	++	-	40%	60%	0%	0%	++	+++	n	8
97	13.09.2013	71	li US	P.mirabilis, S.aureus, Enterokokken spp., Citrobacter spp.	176,7	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+++	k.A.	4
97	15.12.2014	73	li US	P.mirabilis, S.aureus, S.agalactiae, Citrobacter spp., Acinetobacter spp.	82,5	j	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	++	j	4
98	30.09.2013	34	re US	S.aureus	1,8	n	n	-	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
98	18.11.2013	34	li US	S.aureus	7,7	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	n	0
99	16.10.2013	65	re Fuß plantar	S.aureus, G-Streptokokken, koagulaseneg. Staph., Acinetobacter spp.	4,9	j	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
99	07.10.2013	65	re Fuß plantar	P.mirabilis, E. coli, Alcaligenes spp., Bacteroides spp.	0,4	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
99	06.01.2014	66	re Fuß plantar	P.mirabilis, S.aureus	0,8	n	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	-	n	0
100	11.10.2013	63	li US lat	P.mirabilis, P.aeruginosa, S.aureus	10,6	j	n	+	-	80%	20%	0%	0%	+	+	j	0

Prbd.- Nr.	Abnahme- datum	Alter des Prbd.	Lokalisation der Wunde	Bakterienbefund	Wund- größe (cm²)	WR mazeriert (j/n)	WU mazeriert (j/n)	WR gerötet (-/+/++)	WU gerötet (-/+/++)	Rot- anteil (%)	Gelb- anteil (%)	Schwarz- anteil (%)	Grün- anteil (%)	Belag (-/+/++/ +++)	Exsudat (-/+/++/ +++)	Fötör (j/n)	Schmerz (0-10)
100	08.11.2013	63	re US	P.mirabilis, <i>E. coli</i> , S.aureus	36,1	j	n	++	++	40%	20%	40%	0%	+	+	j	8
100	24.04.2014	63	re US	P.mirabilis, Enterokokken spp.	58,3	j	n	+	+	60%	20%	20%	0%	+	+	j	k.A.
101	06.01.2014	54	re US	S.aureus	1,3	j	n	+	+	40%	60%	0%	0%	+	+	n	0
102	18.10.2013	93	re Innenknöchel	P.aeruginosa	9,6	j	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	k.A.
102	18.11.2013	93	re Innenknöchel	<i>E. coli</i> , P.aeruginosa	38,5	j	n	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+++	j	k.A.
102	11.07.2014	93	re Innenknöchel	P.aeruginosa	9,4	j	n	++	++	100%	0%	0%	0%	-	+	k.A.	0
103	22.11.2013	84	li US lateral	<i>E. coli</i> , S.aureus, Enterokokken spp., vergrün. Strept., Prevotella	37,7	j	n	++	++	0%	100%	0%	0%	++	++	j	5
104	28.01.2013	75	li US	P.mirabilis, P.aeruginosa, G- Streptokokken, Alcaligenes spp., S.marcescens	83,4	j	j	++	++	40%	60%	0%	0%	+	++	j	8
104	29.11.2013	76	re US	P.mirabilis, P.aeruginosa, S.marcescens	1,2	j	n	+	+	40%	60%	0%	0%	+	+	j	5
105	09.12.2013	66	li US tibial	<i>E. coli</i> , P.aeruginosa	70,7	j	n	++	+	40%	60%	0%	0%	+	++	k.A.	5
106	20.06.2014	83	li US lateral	Koagulaseneg. Staph	4,7	n	n	-	-	80%	20%	0%	0%	+	+	n	0
107	26.09.2011	42	re Fuß	<i>MRSA</i> *	11,8	j	n	+	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0
107	09.12.2011	42	li Fuß	<i>MRSA</i> *	15,9	j	n	-	-	100%	0%	0%	0%	-	+	j	0
106	09.12.2013	82	li US lateral	<i>MRSA</i> *	24,7	n	n	+	-	60%	40%	0%	0%	+	+	n	k.A.
5	16.01.2012	81	li Großzehe	<i>MRSA</i> *	3,9	j	n	++	++	20%	80%	0%	0%	++	+	n	0
46	27.01.2012	90	re Innenknöchel	<i>MRSA</i> *	8,8	j	j	+	+	60%	40%	0%	0%	+	+	n	0
46	04.11.2011	90	re Innenknöchel	<i>MRSA</i> *	10,6	j	n	++	+	40%	60%	0%	0%	++	+	n	k.A.
42	20.06.2011	49	Bauch	<i>MRSA</i> *	3,1	j	n	++	+	40%	60%	0%	0%	+	+	n	5

9.4 Danksagung

In erster Linie danke ich Dr. Uta-Christina Hipler vielmals für die hervorragende Betreuung, ihr außergewöhnliches und herzliches Engagement und die unzähligen hilfreichen und motivierenden Hinweise.

Ebenso danke ich Dr. Heike Hoyer sehr für ihre ambitionierte und zuvorkommende Hilfe bei statistischen Fragen.

Mein Dank gilt außerdem Frau Saupe, leitende MTA der Diagnostik für Bakteriologie/Mykologie, Herrn PD Dr. Rödel, Leiter der Abteilung Bakteriologie/Mykologie im Institut für Medizinische Mikrobiologie Jena sowie Astrid Hoppe, leitende Wundschwester in der Klinik für Hautkrankheiten in Jena für die sehr freundliche Erläuterung der mikrobiologischen Methoden und Wundabstrichentnahmen.

Ich danke meinen lieben Freunden Laura, Jule, Andrea, Judith, Eric, Robert und Christina für die aufbauenden Gespräche, wertvollen Hinweise und Korrekturen. Auch meinen Eltern, Familie Stötzer sowie Dr. Johanna Grieger danke ich für ihren Glauben an mich, ihre überzeugenden Worte, Anekdoten und Anregungen.

Meinem lieben Anton danke ich für die allumfassende Hilfe zur Hürdenüberwindung, die fantastische Unterstützung hinsichtlich Formatierungen, Formeln, Tabellen und hochauflösenden Grafiken, die großartige seelische Unterstützung und die ganze Liebe.

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. rer. nat. med. habil. Uta-Christina Hipler, Dr. med. Jörg Tittelbach, Frau Angela Saupe, Frau Astrid Hoppe, PD Dr. Jürgen Rödel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers